

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Жандарбек Капанович  
Турубаев: педиатрия –  
это не просто профессия,  
это призвание**

**Проблемы детской  
онкогематологии –  
межгосударственные  
проблемы**

**Рациональная  
антибактериальная  
терапия инфекций  
респираторного тракта  
у детей в амбулаторной  
практике (клинические  
рекомендации)**

**Гетерогенность аллергии  
при бронхиальной астме  
у детей**

**Часто болеющие дети:  
чем они болеют  
на самом деле?**



**№14 (60), 2015**

**Педиатрия**

# Ликопид®

таблетки 1 мг

## Показания к применению

### Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

### Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

## Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натошак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

### Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Профилактика:

#### Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

### Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

### Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гилолактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

### Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукраизомалятазы.

### Побочные действия

#### Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

#### Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

#### Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг:
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:  
ТОО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57.  
E-mail: extra5@inbox.ru  
тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»  
117297, Москва, ул. Миклуко-Маклая, 10/10  
т.ф.: +7 (495) 3307456  
peptek@peptek.ru www.peptek.ru





**Учредитель:**  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

**Главный редактор:**  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

**Редакционный совет:**  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абseitова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дуцанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузак М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургузаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

**Выпускающий редактор:**  
Карманова Нұртолқын

**Журналисты:**  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана  
**Технический редактор:**  
Канахина Оксана  
**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна  
**Фотографы:**  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.  
При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.  
Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.  
Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.  
Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.  
По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050059 Республика Казахстан  
г. Алматы, пр. Достык, 97Б  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 14 (60), 2015  
Педиатрия

*Уважаемые коллеги!*



*Детство – пора беззаботная и веселая! Это время, когда ребенок должен радоваться жизни без оглядки и не задаваться вопросами о последствиях своих действий. А вот об этом уже должны позаботиться мы – взрослые. И родители, и врачи, и все те, кто непосредственно работает с ребенком. Как вы уже поняли очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен педиатрии. И с первых же страниц мы знакомим вас с казахстанским «доктором Айболитом» – Жандарбеком Капановичем Турубаевым. В беседе с нашим корреспондентом он расскажет о том, как пришел в профессию, о специфике детской хирургии.*

*На страницах журнала вы найдете материал о прошедшей в Алматы Международной научно-практической конференции «Современные технологии лечения, реабилитация и социальная поддержка детей с онкологическими, гематологическими и редкими заболеваниями», в которой приняли участие зарубежные эксперты из Германии, Франции, Венгрии, Италии, России, Беларуси, Украины.*

*Также вы узнаете о необходимости рациональной антибактериальной терапии инфекций респираторного тракта у детей, что надо делать при психосоматических расстройствах у новорожденных и чем же болеют часто болеющие дети.*

*Представленный питерскими коллегами анализ пяти клинических случаев при фибродисплазии у детей, несомненно, заинтересует наших врачей.*

*Как предупредить болезни детей? Ведь известно, что многие факторы пороков развития являются генетическими. О сравнительно новом направлении медицинской генетики – пренатальной диагностике предлагаем вам материал, в котором подробно раскрываются механизмы исследований.*

*Желаем вам, приятного и познавательного чтения!*

*С уважением, Дуйсеева Гульмира*

Журнал выпускается при спонсорской поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Жандарбек Капанович Турубаев: педиатрия – это не просто профессия, это призвание .....	6
Заболевания ЖКТ и новые методы лечения в педиатрической практике .....	10
Проблемы детской онкогематологии – межгосударственные проблемы .....	14
Семинар с международным участием «Неинвазивная диагностика хромосомной патологии плода. Тест Панорама» .....	18
Часто болеющий ребенок: мультидисциплинарный взгляд на проблему, методы иммунопрофилактики и лечения .....	20

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации). Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В., Таточенко В.К., Довгань Е.В., Заплатников А.Л. ....	23
---	----

## ОБЗОРЫ

Актуальные методы современного генетического скрининга. Супрун Э.В., Супрун А.С. ....	28
Психосоматические расстройства у новорожденных. Окорочкова Е.В. ....	33
Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей. Новикова В.И., Новиков П.Д., Титова Н.Д. ....	38

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Анализ фармакотерапии острого стенозирующего ларинготрахеита у детей с позиции доказательной медицины. Горбачева Е.В., Заварцева Л.И., Чепель Т.В. ....	43
Пробиотик-биоэнтеросептик «Энтерожермина» в терапии идиопатической антибиотикассоциированной диареи у детей. Аряев Н.Л., Старикова А.А., Трухальская В.В. ....	45

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Пневмония у детей: диагностика и лечение. Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Петрова И.В., Кожевникова К.В. ....	52
---	----

## КЛУБ ПЕДИАТРОВ: ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ

Часто болеющие дети: чем они болеют на самом деле? Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. ....	56
--	----

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

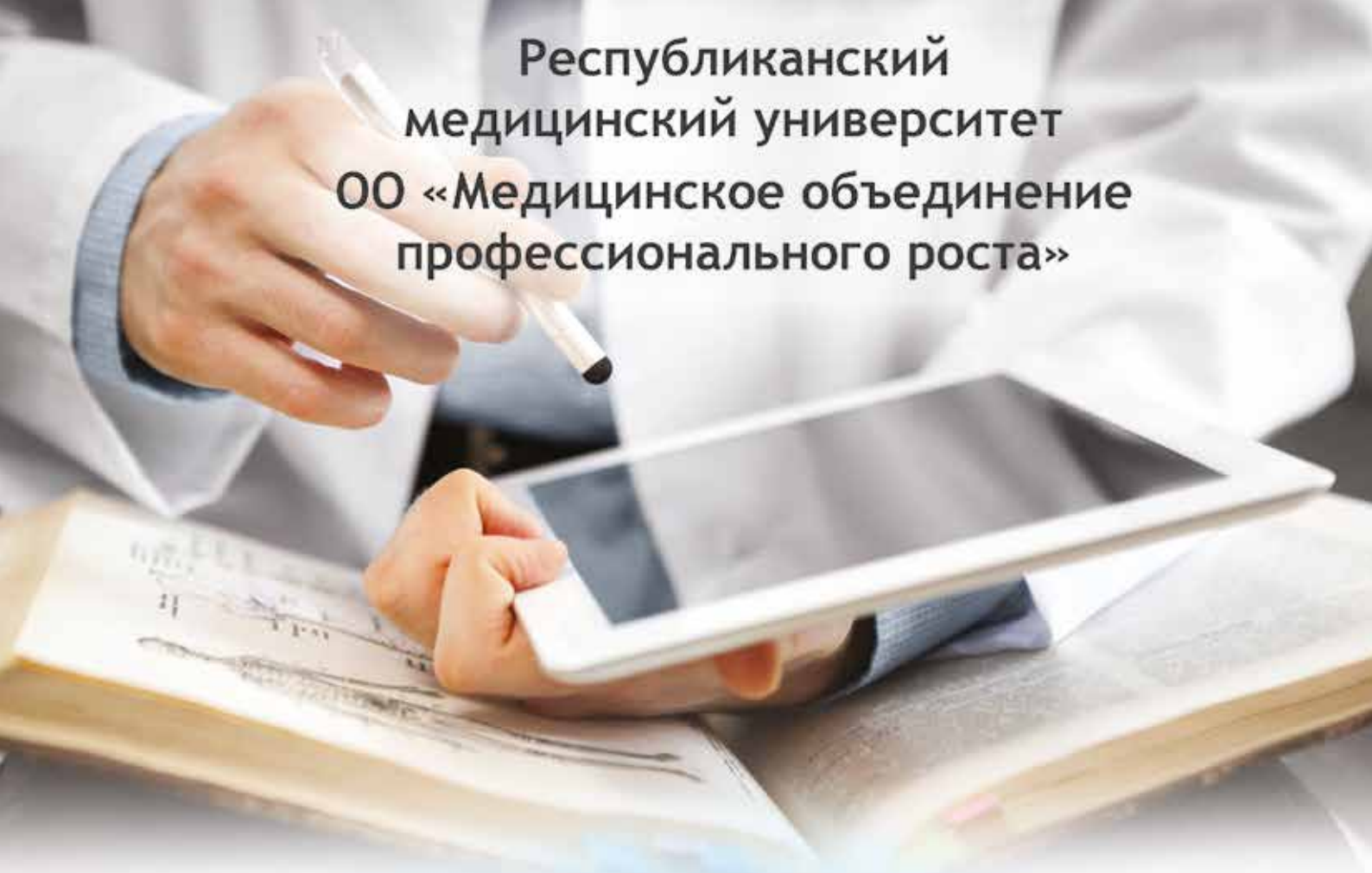
Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ пяти клинических случаев). Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В. ...	66
Случай успешного лечения тяжелой формы коклюша у ребенка грудного возраста. Лашина И.М., Никонова Е.М., Дикая Э.А. ....	72

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Целесообразность включения препарата Беродуал Н в лечение обострений бронхиальной астмы. Цветкова О.А. ....	74
Сравнение возможностей точного дозирования антибиотиков в педиатрической практике: Амоксиклав суспензия VS диспергируемые формы Солютаб. Ушкалова Е.А., Андреева И.В., Стецюк О.У. ....	78
Современные проблемы диагностики аутизма. Иовчук Н.М., Северный А.А. ....	85

НОВОСТИ .....	90
---------------	----





Республиканский  
медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

**[www.med-obuch.kz](http://www.med-obuch.kz)**

**ВАМ НЕОБХОДИМО  
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите  
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ  
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

# Жандарбек Капанович Турубаев: педиатрия – это не просто профессия, это призвание

Ветеран педиатрии, прошедший профессиональный путь от рядового педиатра райбольницы до главного врача Областной детской многопрофильной больницы «Казахстанский Дедушка Айболит» – Жандарбек Капанович Турубаев празднует в этом году два славных юбилея: 75-летие и 50-летие совместной жизни с Хабирой Сырлыбаевной Турубаевой – однокурсницей, коллегой, соратницей и верной спутницей жизни.



– Жандарбек Капанович, расскажите, пожалуйста, о своем детстве.

– Я родился в селе 1 Мая Зерендинского района Кокчетавской области 21 августа 1940 г. Отец – участник ВОВ на Дальнем Востоке. Получив тяжелое ранение осколком в позвоночник, не дожил всего 2 месяца до Дня победы. Мы с мамой остались вдвоем. Меня, по традициям нашего народа, забрал дядя (брат отца), а мама вернулась к своим родителям. Но в 12-летнем возрасте я сбежал от дяди к маме и с ней мы не расставались до поступления в мединститут.

– Что повлияло на Ваш жизненный выбор стать педиатром?

– Закончив вечернюю школу, я работал в литейном цехе Кокчетавского приборостроительного института. И однажды со мной случилось ЧП – мне в глаз попала искра. Я оказался в стационаре, где встретил людей в белых халатах: врачей, быстро принимающих ответственное решение и уверенно оказывающих квалифицированную помощь, чутких и внимательных медсестер. Спокойствие и уверенность врачей в успешном выздоровлении передавались и мне; пройдя курс лечения я принял решение стать врачом, тем более что мама меня всегда в этом поддерживала. В 1961 г. поступил в Алма-Атинский государственный медицинский институт.

А почему педиатром? Возможно, у меня это желание появилось из-за того, что я с 5 лет жил у родственников и помогал присматривать за детьми. Тоскуя по маме, ведь сам был мальчишкой, всю свою любовь отдавал двоюродным братьям и сестренкам, заботился о них, воспринимая это как большую ответственную работу. Причем мне доверяли присматривать за двухмесячной сестричкой, ведь тогда декретный отпуск

был всего два месяца. Подросла сестренка, родился двоюродный братишка – навык ухода за ребенком уже был.

– А почему решили стать именно детским хирургом?

– На 5 курсе в октябре 1965 г. женился на однокурснице Хабире, на 6-м мы стали молодыми родителями прекрасной дочки Айгуль, а в 1967 г., по окончании АГМИ вернулся на родину в Кокчетав. В то время в регионах не хватало врачей, и нас молодую семью из двух педиатров с радостью принял начальник Кокчетавского облздора Антон Павлович Задорожный и предложил на выбор две районные больницы. Поскольку у нас уже была маленькая годовалая дочка, мы выбрали район поближе к моей маме (90 км от города).

Врачебную деятельность мы с женой начали в Чкаловской районной больнице педиатрами. Вскоре меня назначили заместителем главного врача, а жену заведующей отделением.

Решение стать детским хирургом было осознанным, т.к. в то время в районной больнице не было ни одного детского хирурга. Детей из отдаленных населенных пунктов, как правило, привозили поздно вечером или ночью, когда родители приходили с рабо-





ты и обнаруживали или травму, или еще какую-либо проблему – приходилось ассистировать хирургу.

В 1970 г. прошел специализацию по детской хирургии в АГМИ, очень многому научился у проф. Камала Саруаровича Ормантаева.

Вернувшись в Кокчетав, получил назначение в хирургическое отделение Областной больницы, где в 100-коечном хирургическом отделении было выделено всего 15 коек для детей, в то время как в области было 210 тыс. детей, и детская смертность от общей хирургической патологии была очень высокой. Я стал «обивать» пороги Облсполкома, Облздрава, писать письма с обоснованием в необходимости открытия детского отделения, изолированного от взрослого с целью предотвращения внутрибольничной инфекции, расширения коечного фонда и т.д. В 1975 г. детское хирургическое отделение на 40 коек было открыто. В 1983 г. меня назначили главным врачом Областной детской больницы, и я приступил к строительству многопрофильной больницы, где после ввода в эксплуатацию больницы на 500 коек оказывали специализированную медицинскую помощь детям от рождения и до 14 лет 11 месяцев с врожденными пороками развития, заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой, почечной, костной, эндокринной, бронхолегочной систем, а также детей с хирургической патологией. Кроме того, в клинике были созданы все условия для выхаживания недоношенных новорожденных. Реализовав данный проект, приступил к строительству Детской поликлиники, оснатив ее необходимым оборудованием для проведения диагностических мероприятий.

В 1984 г. организовал Детскую молочную кухню, в которой было установлено польское оборудование по производству 30 наименований кисломолочной продукции для новорожденных, детей лечебно-профилактических учреждений и детсадов.

#### – В чем специфика детской хирургии?

– Работа любого врача имеет свои особенности, но мне кажется, что детская хирургия – это особенная миссия. Она связана и с физиологическими особенностями тела ребенка, и с особенностями его психи-

ки. Поэтому помимо высокого профессионализма не только хирург, но и весь персонал детского хирургического отделения должен проявлять по отношению к своим больным максимальную чуткость и внимание. Важно заручиться доверием ребенка, большим тактом и чуткостью должен обладать хирург при общении с родителями своих пациентов.

Хирургическое лечение детей требует специальных знаний и мастерства, ведь часто приходится дифференцировать хирургические болезни от различных инфекционных заболеваний, других пороков развития, лечить новорожденных, часто недоношенных детей, поэтому врач-хирург должен хорошо разбираться в инфекционных болезнях, знать основы генетики, эмбриологии и акушерства. Трудность диагностики некоторых хирургических заболеваний накладывает особую ответственность на детских специалистов.

#### – Поделитесь своим мнением о замене педиатра семейным врачом.

– В европейской системе медицинского обслуживания давно и прочно укрепилось понятие «семейный врач». Это, прежде всего, врач высокой квалификации, обладающий знаниями и навыками не только в области терапии, но в области смежных узких специальностей, таких как офтальмология, оториноларингология, неврология, кардиология, дерматология. Он учится своей профессии более 10 лет, поэтому его знания широки и разносторонни. Семейный врач, как правило, ведет постоянное наблюдение всех членов семьи, знает всю историю их болезни и является личным врачом.

Наша система образования пока таких специалистов не готовит. Поэтому о замене педиатров на врачей общего профиля говорить преждевременно.

#### – Какие заболевания преобладали в детской хирургии в Вашей практике?

– Если это острая неотложная ситуация, то лидировали острые воспалительные заболевания брюшной полости, травмы, ожоги.

В плановой хирургической помощи наиболее частая проблема, с которой приходилось сталкиваться –

это врожденные аномалии развития (атрезия пищевода, атрезия кишечника, болезнь Гиршпрунга, крипторхизм), врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и другие.

**Жандарбек Капанович, как часто у детей встречаются грыжи? Каковы причины образования грыж?**

– Грыжи передней брюшной стенки являются самой распространенной хирургической патологией у детей.

Паховые грыжи у детей составляют 90% среди грыж разной локализации. У мальчиков они встречаются в 8 раз чаще, чем у девочек, в три раза чаще справа.

Все грыжи у детей врожденные, а не приобретенные, и являются результатом пороков развития. Бытует мнение, что грыжа возникла, потому что ребенок поднял что-то тяжелое, или младенец пупочную грыжу себе «накричал». Это абсолютное заблуждение. Грыжа формируется в период внутриутробного развития ребенка. Это порок развития влагалищного отростка из чего формируется грыжевой мешок, в который может выходить сальник или петли кишечника.

**– А если грыжу не удалить в плановом порядке, какими осложнениями она может грозить? И как Вы относитесь к тому, что некоторые родители обращаются к нетрадиционному методу лечения грыж (заговаривают, приклеивают монеты на пупочную грыжу)?**

– Паховые и пупочные грыжи могут ущемляться. Это проявляется в том, что отекают внутренние органы, которые выходят в грыжевой мешок, чаще всего петли кишечника. Ущемление сопровождается резкими болями, развиваются симптомы копростаз, вздутие живота, возникает ишемический орхит и рвота. В этом случае необходимо экстренное оперативное вмешательство, поскольку может возникнуть некроз ущемленного органа. Поэтому мы не рекомендуем родителям затягивать с удалением грыж, особенно паховых.

Относительно нетрадиционного способа лечения, моя позиция: однозначно – НЕТ. Только оперативное вмешательство! Угроза ущемления есть всегда, и лучше удалить грыжу у ребенка в плановом порядке. Ну и кроме того, неоперированная паховая



грыжа может впоследствии негативно сказаться на детородной функции.

**– Каковы основные факторы риска возникновения хирургических заболеваний у детей?**

– Если взять проблему травматизма, то необходимо отметить, что основными причинами являются отсутствие контроля со стороны родителей за детьми и поздняя обращаемость за медицинской помощью.

Определенную роль в здоровье детей играет уход. Не только соблюдение гигиенических правил, но и полноценное питание, а также предотвращение переохлаждения, которое может привести к циститу, воспалению почек, придатков и т.д. Зачастую именно недостаточный уход за ребенком является основной причиной его заболеваний.

Особо следует выделить факторы риска врожденной патологии – любые вредные привычки родителей, отношение к своему здоровью могут вылиться в пороки развития будущего ребенка. К сожалению, мало кто об этом думает.

**– Не секрет, что пациент, как правило, «идет на врача», особенно когда речь идет о здоровье ребенка. Но в районной больнице нет возможности выбора врача, а у хирурга нет тех условий и возможностей, как в городской клинике. Как Вам приходилось выходить из сложных ситуаций?**

– Прежде всего наработанный опыт. Кроме того, в зависимости от патологии мною были разработаны методические рекомендации по диагностике, наблюдению и ведению маленьких пациентов.

**– Но ведь в райбольнице не всегда был какой-то инструментарий, шовный материал, необходимый запас донорской крови?**

– Если не хватало крови, сам становился донором. А если группа крови не совпадала, сотрудники выручали.

При невозможности проведения сложного оперативного вмешательства на месте, направлял ребенка в областную больницу. Санавиация тогда работала хорошо. К сожалению, были и неблагоприятные исходы: позднее обращение родителей ввиду занятости на работе, отдаленности населенных пунктов от райбольницы, невозможности доставки ребенка по размытым дорогам (особенно в осенне-зимний период).





– За свою врачебную практику Вы не раз, наверное, совершали чудо. Вспомните какой-нибудь позитивный случай из Вашей практики.

– Случаев было много, особенно связанных с травмами. Как-то 12-летний мальчишка помогал отцу укладывать собранное на зиму сено на крыше дома: отец вилами подавал сено наверх, сын принимал на крыше. И вдруг ребенок летит вниз прямо на вилы и пропарывает селезенку, печень и желудок. Брюшная полость полная крови. К счастью ребенка доставили быстро. Артериальное давление 40/0 мм. рт.ст. Своевременная помощь реаниматолога-анестезиолога, операция и послеоперационный уход способствовали быстрому восстановлению физиологических функций, нормальному заживлению операционной раны и все обошлось без осложнений.

– Как Вы считаете, можно ли говорить о профилактике в детской хирургии?

– Если говорить о травматизме, то очень важна роль родителей. Желательно в период каникул, чтобы дети были организованы. К сожалению, современные детские летние лагеря постепенно утрачивают воспитательно-оздоровительную функцию, которая была прежде. Да и 40% летних лагерей частные – «не по карману» многим родителям.

Ну а в целом по детским заболеваниям важна культура ухода за детьми, внимательность родителей и всех близких людей в семье. И конечно – велика роль диспансерного наблюдения, мероприятий по реабилитации. В каждой возрастной группе обязательно комплексное обследование детей с осмотром детского хирурга.

Также должна проводиться совместная работа медиков с органами власти. На мой взгляд, образование и здоровье детей должны быть в приоритете у руководителей любого уровня!

По моему мнению, в школах санитарно-просветительская работа о здоровом образе жизни и профилактике социально обусловленных заболеваний среди подростков и молодежи проводится не на должном уровне.

А чтобы подрастало здоровое поколение детей, нужно заботиться и о здоровье матерей! Девочки – будущие мамы, нужно с детства беспокоиться об их здоровье.

– Жандарбек Капанович, участились ли в последнее время случаи искривления позвоночника и других нарушений опорно-двигательного аппарата у детей? К примеру, с развитием информационных технологий дети стали чаще и дольше сидеть за компьютером...

– Несомненно. Страдает не только позвоночник, но и зрение, желудочно-кишечный тракт (несвоевременное и неправильное питание), хуже функционирует выделительная система, нарушается режим дня.

– Несмотря на очень мужественную специальность – хирургия, Вы создаете впечатление очень спокойного и мягкого человека. Можете ли Вы быть строгим или повысить голос на своих пациентов?

– Никогда сам не повышал голос на маленьких пациентов и не позволял своим ученикам. Зачем? При обработке ран, во время перевязок, при снятии швов или других процедурах всегда старался переключить внимание ребенка на игрушку или смешную историю, или имитировал звуки животных, чтобы отвлечь ребенка от боли и страха при виде крови. Нужно быть не только детским хирургом, но и детским психологом.

– Ваши дети рассказали, что не только в Кокшетау, но и в Алматы, где вы живете 12 лет после выхода на пенсию соседские дети называют Вас «Дедушкой Айболитом». Вы до сих пор лечите малышей?

– Разумеется. И детей, и внуков, и детей знакомых консультирую и лечу. В Кокшетау работают мои ученики – детские хирурги, при необходимости маленьких кокшетаусцев направляю к ним за помощью.

– Почему никто из Ваших детей не пошел по Вашим стопам?

– Никогда не навязывал своего мнения, хотя в то время было очень престижным поступить в медицинститут. Но я понимал, что медицина – это ответственность за жизнь и здоровье человека, это тяжелый труд. Тем более педиатрия: педиатрия – это не просто профессия, это призвание. Мои две дочери и сын выбрали свой путь и реализовали себя в своих специальностях.

– Не сожалеете о выбранной профессии?

– Что вы! Когда шел по отделению для меня не было большего счастья, чем слышать детский гомон и смех, быть обвешанным детками как виноградная гроздь и видеть благодарные глаза матерей!

Спасибо за беседу. Журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» желает здоровья и благополучия Вам и Вашей семье.

Беседовала Айгуль Рахметова

# Заболевания ЖКТ и новые методы лечения в педиатрической практике

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта являются одной из основных проблем для педиатров и врачей общей практики. Распространенность их составляет от 30 до 68% в структуре заболеваний ЖКТ.

Они подразделяются на органические и функциональные. Органические – стойкие необратимые заболевания, которые сопровождаются аномалией или энзимопатией. Функциональные заболевания – это достаточно тонкие механизмы, разнообразные комбинации гастроинтестинальных симптомов, и что очень важно, без структурных и биохимических изменений. Прежде всего – это нарушение моторной функции и соматической чувствительности, однако к ним часто присоединяются изменения секреторной, всасывающей функций, микрофлоры пищеварительной системы и иммунного ответа. И в 100% случаев изменяется микрофлора желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день в принципе не существует чисто функциональных заболеваний и синдромов, все зависит от материальной базы, которой располагает исследователь. В течение ряда лет гастроэнтерологи шли к пониманию различий между функциональными за-



болеваниями и органическими, а сейчас эти понятия сближаются. Медицина шагнула далеко вперед, уже возможно проведение биопсии сердца, биопсии любого органа ЖКТ и можно выявить определенные нарушения при функциональных заболеваниях.

«ЖКТ имеет мощную систему саморегуляции, которая включает в себя собственную нервную и эндокринную систему кишечника. Регуляторные пептиды кишечника влияют практически на все функции ЖКТ. На современном уровне возможно определить любой из этих пептидов не только

для диагностики, но и с целью лечения. Имеется определенная группа риска среди детей, которая подвержена функциональным заболеваниям ЖКТ. Прежде всего, это недоношенные дети. Ведь недоношенные и доношенные дети находятся в разном постконцептуальном возрасте. На сегодняшний день сформирована такая онтогенетическая парадигма: внутри- и внеутробные факторы среды и фактор времени влияют на развитие органов и систем ребенка. Ребенок, родившийся преждевременно, несколько недель будет подвергаться действию большей гравитации

и более низкой температуре, по сравнению с ребенком того же гестационного возраста, но пока находящегося внутриутробно, что не может не отразиться на его развитии. Влияние эпигенетики – внешних факторов среды и питания на экспрессию (активацию) генов очень значимо. Важно объяснить маме ребенка, что должно произойти передифференцирование мышечных волокон ЖКТ, чтобы они сокращались синхронно и для этого нужно время, в течение которого мы можем назначать только симптоматическую терапию. Это очень важно понимать в плане и диагностики и лечения», – пояснила заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, доктор медицинских наук, профессор **Мельникова Ирина Юрьевна**.

Структурно-функциональная недостаточность может развиваться во всех периодах жизни ребенка и проявиться тогда, когда потребуется напряжение адаптивных механизмов. Например, пошел ребенок в детский сад, и мама хочет вырастить из него гениального ребенка, водит в один кружок, в другой кружок, в третий – вот оно напряжение адаптивного механизма, а справится ребенок или нет, сказать трудно. Впоследствии в организме ребенка может произойти срыв адаптационных механизмов, боли в животе и расстройство стула, возникнуть вегетативная дисфункция. В любом возрасте может произойти психоземotionalное перенапряжение, которое проявится либо психосоматической реакцией, либо функциональными нарушениями,

а возможно преобразуется в органическую патологию. Всеми виной эмоциональный стресс и конечно очень важной особенностью функциональных заболеваний является их системность: как правило, в различной степени страдают все органы (пищеварения), хотя симптомы указывают на определенную область поражения. Самое важное, что в 100% случаев нарушается микробиоценоз кишечника.

Все классификации функциональных заболеваний можно разделить на две группы: топические (по пораженному органу) и клинические (по ведущему симптому). Недостатком классификаций первой группы является сложность выявления конкретного органа. Например, при нарушениях глотания в процесс вовлекаются и глотка, и пищевод, и желудок. Что касается клинической классификации, то она также не является идеальной, так как сходная симптоматика может быть связана с поражением различных органов и даже систем. Тем не менее, клиническая классификация более удобна для повседневной практической деятельности.

Нельзя забывать о группе риска, в которую входят дети с перинатальным гипоксическим поражением мозга, которое может откликнуться в подростковом возрасте функциональными нарушениями. Перинатальная патология нервной системы у детей, частота которой, по последним данным, составляет до 80% всех заболеваний центральной нервной системы в детском возрасте, находится в центре внимания научной и практической медицины.

Перенесенная ребенком гипоксия всегда оставляет свои следы в ЦНС в виде так называемых «молчаливых инфарктов», которые могут внезапно проявлять себя при разных провоцирующих состояниях, но сейчас они хорошо диагностируются благодаря МРТ. Подобные постгипоксические осложнения откликаются как со стороны нервной системы, так и гипоксически-ишемическими состояниями ЖКТ.

Все моторные нарушения пищеварительной трубки, такие как: нарушение моторики, изменение тонуса сфинктера, а в дальнейшем появление ретроградной моторики, которая обязательно проявит себя клинической симптоматикой в виде болевого синдрома, диспепсических явлений и нарушений стула.

Прежде всего – это изменение состава внутренней среды в кишечнике. Известно, что в пищеводе рН щелочная, в желудке – кислая, в двенадцатиперстной кишке – опять щелочная. При ретроградной моторике, когда забрасывается щелочное содержимое двенадцатиперстной кишки в желудок, изменяется рН среды и сразу же меняется активность всех ферментов. Они становятся заблокированными, неактивными, ведь ферменты «работают» при определенном рН, и сразу нарушается переваривание и всасывание многих пищевых ингредиентов, и тогда эту функцию по перевариванию пищи берет на себя микрофлора кишечника. Все, что организм не смог переварить, нормальная индигенная собственная микрофлора способна сделать. Поэтому очень важно постоянно поддерживать микробиоту кишечника.



**Как этого достичь?**

Для начала необходимо строго придерживаться режима дня, это очень важно для ребенка любого возраста. Это здоровое питание продуктами, которые включают в себя пробиотики, пребиотики, длинноцепочечные и среднецепочечные жирные кислоты, среднецепочечные триглицериды, олигосахариды.

**Пробиотики** – препараты, БАДы и продукты питания, в состав которых входят вещества микробного происхождения или продукты их жизнедеятельности, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса.

**Пробиотики-симбиотики** (syn – совместный, bios – жизнь) – препараты, в состав которых входят консорциумы микроорганизмов, составляющих основу нормального микробиоценоза кишечника, а также различные функциональные добавки, оказывающие метаболические, иммуномодулирующие и защитные эффекты.

Медикаментозных средств коррекции предлагается очень много. Самым главным помощником в этом является Бифиформ®. Это единственная в России линия из 5 пробиотических комплексов для всей семьи. Эффективность и безопасность подтверждена 25-летним опытом применения и клиническими исследованиями. Входящие в состав Бифиформ® пробиотические штаммы сочетаются с любыми антибиотиками, что позволяет одновременно их применять. Для новорожденных детей – представлен в виде суспензии

с удобной пипеткой, которая дозирует нужное количество препарата. С года разрешен в виде порошка, а с двух – в жевательных таблетках. Для детей постарше и взрослых – выпускается в капсулах. Также разрешено применение во время беременности.

**Как действует Бифиформ®?**

В состав препарата входят естественные симбиотические бактерии, населяющие желудочно-кишечный тракт. Бифиформ® оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника. Действие обусловлено как непосредственным прямым эффектом входящих в состав препарата компонентов, так и опосредованным – стимуляция местного кишечного звена иммунитета.

*Bifidobacterium longum* обладает высокой выживаемостью в кишечнике человека и высокой скоростью роста. Включение в препарат апатогенного энтерококка *Enterococcus faecium*, колонизирующего в норме тонкую кишку, позволяет оказывать положительное воздействие на состояние и пищеварительные функции не только толстой, но и тонкой кишки, т.е. всего кишечника.

**Когда следует применять Бифиформ®?**

- ❖ При диарее, вызванной ротавирусной инфекцией; антибиотик-ассоциированной диарее; диарее путешественника.
- ❖ В комплексной терапии острых кишечных инфекций.
- ❖ В комплексной терапии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как колит, синдром раздра-

женного кишечника и других желудочно-кишечных расстройств функционального генеза.

- ❖ Нормализация микробиоценоза кишечника как с целью лечения, так и профилактики, а также для поддержания иммунной системы у детей старше 2-х лет и взрослых.
- ❖ Непереносимость лактозы.
- ❖ В составе комплексной стандартной эрадикационной терапии у пациентов с хеликобактерной инфекцией.

Преимущества Бифиформа® в том, что в состав препарата входят изученные и безопасные пробиотические полезные бактерии от ведущей микробиологической лаборатории «Кристиан Хансен» (Дания). Капсулы Бифиформ®, предназначенные для профилактики и восстановления нарушенной микробиоты при желудочно-кишечных расстройствах, являются кишечнорастворимыми. Капсула Бифиформ® имеет двухслойную защитную оболочку, благодаря которой весь комплекс полезных пробиотических бактерий доставляется именно в кишечник. Бактерии не разрушаются под действием кислой среды желудка и сохраняют свои полезные свойства, попадая в кишечник. Кроме того, Бифиформ® помимо полезных бактерий содержит специальную питательную среду для их питания, роста и размножения и не содержит лактозы.

Самое главное преимущество заключается в том, что все необходимое для нормализации микробиоты кишечника на курс лечения – всего в одной упаковке препарата. ■

Амина Джаксылыкова

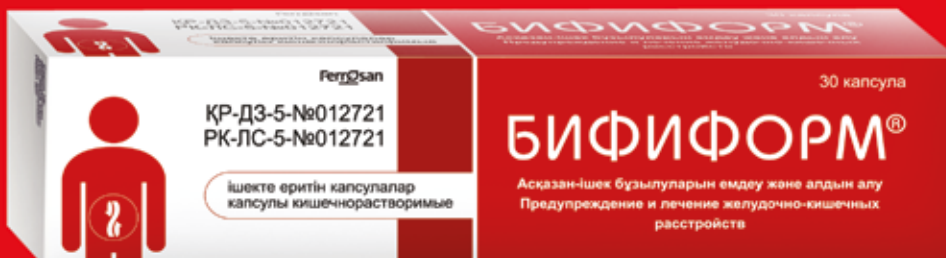
19.03.2014 ж. ҚР-ДЗ-5-№012721 / РК- ЛС-5- №012721 от 19.03.2014 г.

# БИФИФОРМ®

ДИСБАКТЕРИОЗ КЕЗІНДЕ КӨМЕКТЕСЕДІ / ПОМОГАЕТ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ



ТОО "Ингредиафармсиютикал", г. Каскелен, ул. Бокина д.58, тел: 8 727 260 94 71  
Лицензия №ФР66000033106, вид. Управлением здравоохранения Аюма. Алматынской области  
07.09.2005 г.



**Ішек микрофлорасын қалыпқа келтіру үшін емдеу курсы 10-21 күн.  
Қолдануға болмайтын жағдайлар - 2 жасқа дейінгі балаларға**

**Для нормализации микрофлоры кишечника курс лечения 10-21 день.  
Противопоказания - детям до 2 лет**

**Жағымсыз әсерлері**

Ұсынылған дозаларда қолданғанда анықталған жоқ,  
Дәріханалардан босатылу шарттары  
Рецептісіз

**Побочные действия**

При применении в рекомендуемых дозах не выявлены.  
Условия отпуска из аптек  
Без рецепта

ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА НУСҚАУЛЫҚПЕН ТАНЫСЫП ШЫҒЫП, МАМАНМЕН КЕҢЕСУ ҚАЖЕТ, ҚАРСЫ КӨРСЕТІЛІМДЕРІ БАР  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

KAZ-BIFCAP-CAP-03-0814-01

1.10.2014 № KZ74VBV00000499 рұқсаттама  
Разрешение № KZ74VBV00000499 от 1.10.2014



# Проблемы детской онкогематологии – межгосударственные проблемы

Актуальным вопросам ранней диагностики, лечения и реабилитации детей с онкологическими, гематологическими и редкими заболеваниями была посвящена Международная научно-практическая конференция «Современные технологии лечения, реабилитация и социальная поддержка детей с онкологическими, гематологическими и редкими заболеваниями», прошедшая в Алматы накануне Дня медицинского работника.

Для обсуждения ключевых вопросов и основных проблем современной детской онкологии/гематологии и орфанных заболеваний были приглашены зарубежные эксперты из Германии, Франции, Венгрии, Италии, России, Беларуси, Украины. Организаторами мероприятия выступили: Научный центр педиатрии и детской хирургии, Республиканское общественное объединение «Союз педиатров Казахстана» при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития РК.

Открывая форум, заместитель директора департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения и социального развития РК М.Х. Ембергенова отметила, что развитие детской онкологической службы является приоритетом для системы здравоохранения. При поддержке Правительства с 2013 года начат проект по реструктуризации детской онкологии и гематологии в стране с привлечением иностранных специалистов. К настоящему моменту разработаны новые нормативно-правовые документы, усовершенствованы протоколы диагностики и лечения, утверждена дорожная карта по развитию детской онкологической/гематологической службы. На базе Научного центра педиатрии и детской хирургии, Национального научного центра материнства и детства открыты отделения детской онкологии. Общее количество онкологических и гематологических коек по стране составляет 373. С 2012 года функционирует отделение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в НЦП и ДХ.

Как подчеркнула Магрипа Хамитовна: «В среднем, лечение одного больного ребенка в нашей стране обходится в 1,5–3 млн. тенге. Весь спектр лекарственных средств

обеспечивается в рамках госбюджета. По сравнению с 90-ми годами детская смертность снизилась на 30%. А с внедрением инноваций отпала необходимость отправления некоторых категорий пациентов на лечение за рубеж».

Новым этапом развития онкологической службы, по ее словам, должна стать социально-психологическая реабилитация детей и родителей, в связи с чем она видит необходимость в создании специализированного пансионата.

По данным Р.З. Боранбаевой, директора Научного центра педиатрии и детской хирургии, главного внештатного детского онкогематолога МЗ СР РК, в 2014 году было зарегистрировано 504 случая с впервые выявленными новообразованиями: у 201 ребенка – острый лейкоз, у 303 – солидные опухоли. В возрастном диапазоне: дети до года составляют 6,7%, от 1 года до 14 лет – 66%, старше 15 лет – 26,7%. Проф. Боранбаева отметила, что в среднем на курс лечения одного ребенка больного острым лейкозом выделяется около 4 млн. тенге, на больного с онкологическим заболеванием в среднем 20 млн. тенге, согласно утвержденным в МЗ РК «Медико-экономическим тарифам». Все лечение проводится из средств республиканского бюджета. В стране удалось повысить выживаемость от лейкозов до 76%.

«Во всем мире онкологическими заболеваниями страдают около 14 детей из 100 тысяч, – заявил Гюнтер Хенце, ведущий немецкий специалист по детской онкологии из Университетской клиники «Шарите» города Берлин, – Рак у детей и рак у взрослых – это абсолютно разные заболевания. Формы рака отличаются, а вместе с этим отличаются и подходы к диагностике. Одна из особенностей течения болезни у детей – ее быстрое распространение, поэтому важно поставить диагноз как можно раньше».

Профессор Хенце является советником министра здравоохранения и социального развития РК по вопросу развития детской онкологии и адаптации современных программ терапии опухолей у детей в РК.

«Два года назад по инициативе правительства Республики Казахстан начат проект по реструктуризации детской онкологии и гематологии в стране. Цель проекта – выстроить в Казахстане врачебную специальность внутри педиатрии по образцу детской онкологической службы в Германии. Таким образом, реформировать условия лечения детей и добиться эффективных результатов, которые будут соответствовать современным международным стандартам, обеспечив показатели выживаемости на уровне 80–90%, – резюмировал доктор Хенце.



Уважаемый эксперт в ходе конференции ознакомил участников форума с результатами проекта с момента запуска, поделился планами на перспективу, а также рассказал, какой вклад в работу детской онкологической службы вносят родители больных детей, волонтеры и их влияния на результаты лечения и реабилитацию.

Экс-министр Т.А. Измуханбетов напомнил, что «в сравнении с частотой других заболеваний детского возраста злокачественные опухоли у детей, тяжелые болезни крови встречаются реже, однако по своей значимости в структуре детской инвалидизации и смертности эти заболевания занимают одно из первых мест. Еще в 90-е годы ситуация с лечением лейкозов была трагичной, выживаемость составляла 10%, а у нас в Казахстане дети с лейкозом умирали, не прожив и года, тогда как в это же время в Европе 70% таких детей вылечивали.

В 1993 году немецкая благотворительная организация КЭР – Германия оказала гуманитарную помощь, поставив медицинское оборудование, медикаменты и предоставив возможность пройти обучение педиатрам по детской онкологии и гематологии в клиниках Германии, что позволило освоить новые технологии оказания помощи нашим маленьким пациентам. На базе НИИ педиатрии был открыт Онкогематологический центр на основе соглашения президента благотворительной организации КЭР – Германия и Президента РК Н.А. Назарбаева.

Внедрение германских протоколов лечения лейкозов позволило совершить настоящий прорыв – достичь 70% выздоровления детей с лейкозами. И, ссылаясь на профессора Хенце, хочу подчеркнуть, что на сегодня Казахстан достиг значительных результатов в лечении рака. Однако мировой стандарт выживаемости при этой болезни составляет 80–90%, а потому нашей стране есть к чему стремиться».

При подготовке программы Конференции организаторы тщательно проработали тематику выступлений спикеров и форматы проведения параллельных научных сессий, чтобы доклады были актуальными и максимально информативными, а совместная работа специалистов во время мероприятия интересной и насыщенной.

#### **Программа конференции включала следующие основные тематические направления:**

- ❖ Организация онкологической помощи детям.
- ❖ Эпидемиология и статистика опухолевых заболеваний у детей.
- ❖ Инновационные методы диагностики и лечения детей со злокачественными новообразованиями.
- ❖ Осложнения и отдаленные последствия противоопухолевого лечения.
- ❖ Паллиативное и симптоматическое лечение больных.
- ❖ Психологическая поддержка детей и их семей в процессе и после лечения.
- ❖ Комплексная реабилитация детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

- ❖ Повышение квалификации детских онкологов и гематологов.
- ❖ Вопросы редких (орфанных) заболеваний у детей.
- ❖ Редкие болезни в детской хирургии.

В рамках конференции состоялись:

- ❖ Пленарные заседания.
- ❖ Научно-практические секции.
- ❖ Круглый стол «Поможем осуществить детскую мечту».
- ❖ Заседания ОО «Союз педиатров Казахстана».

Накануне официального открытия Конференции на базе НЦП и ДХ был проведен мастер-класс «Диагностика и лечение редких онкологических заболеваний у детей – назофарингеальная карцинома, гепатобластома, нейробластома» под председательством профессора Г. Хенце (Университетский медицинский комплекс Шаритэ).

#### **Очень важной составляющей Форума явились образовательные лекции для врачей и научных сотрудников Центра:**

- ❖ Нейробластома у детей и подростков: биологические особенности злокачественного новообразования; дифференцированные подходы к терапии опухоли и диагностика. Проф., д.м.н. Франк Бертольд (Университетская клиника г. Кельн);
- ❖ Злокачественные новообразования печени у детей и подростков: типы опухолей, программа диагностики и дифференциальная диагностика; протоколы SIOP; оперативное лечение гепатобластомы; показания к пересадке печени. Проф., д.м.н. Беате Хеберле (Университетская клиника г. Мюнхен);
- ❖ Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей и подростков: гаплоидентичная ТГСК (актуальные вопросы развития); Предложение о кооперированном сотрудничестве с Казахстаном от Немецкого Регистра Доноворов Костного Мозга (DKMS). Проф., д.м.н. Томас Клинеберг (Университетская клиника г. Франкфурт);
- ❖ Назофарингеальная карцинома: программа диагностики и дифференциальная диагностика; программа терапии (химиотерапия, лучевая терапия). Проф., д.м.н. Гюнтер Хенце (Университетский медицинский комплекс Шаритэ);
- ❖ Гистиоцитоз из клеток Лангерганса: классификация (группы риска); риск-адаптированная терапия. Проф., д.м.н. Гюнтер Хенце (Университетский медицинский комплекс Шаритэ).

Семинар по теме «Современная терапия первичных иммунодефицитов и гемофилии А в педиатрии» сопровождали лекции:

- ❖ Использование внутривенных иммуноглобулинов: безопасность через качество и пациент-ориентированную терапию. Э. Ренц, отдел медицинской иммунологии, компания Биотест (Германия).
- ❖ Применение внутривенных иммуноглобулинов при заболеваниях крови у детей. В.Ю. Петров, за-



ведущий отделением гематологии, Морозовская детская клиническая больница, г. Москва (Россия).

- ❖ Фактор свертывания крови VIII – концентрат природного типа. Н. Рорариус, отдел трансплантации и Гемофилии компании Биотест (Италия).
- ❖ Опыт применения Фактора свертывания крови VIII у детей с гемофилией А в субъекте Российской Федерации. Г.П. Павлова, главный детский онколог-гематолог Юго-западного административного округа г. Москвы (Россия).

В рамках мастер-класса «Современная диагностика муковисцидоза и хронических обструктивных заболеваний легких у детей, их лечение и реабилитация» российскими экспертами были прочитаны лекции:

- ❖ Поражение легких при муковисцидозе, особенности бронхообструктивного синдрома в разные возрастные периоды. Лечение патологии легких. А.В. Орлов, Руководитель Северо-Западного Регионального Центра Муковисцидоза, Санкт-Петербург (Россия).
- ❖ Ранняя диагностика бронхолитов (обструктивный, облитерирующий) в амбулаторном этапе. Особенности проведения длительной противовоспалительной терапии на уровне ПМСП. А.В. Орлов.
- ❖ Основы кинезитерапии при патологии легких, практическое занятие для врачей. В.С. Матвеев. Кинезитерапевт ДГКБ «Святой Ольги», Санкт-Петербург (Россия).
- ❖ Диагностика и лечение бронхолегочной дисплазии у детей, реабилитация, профилактика. Особенности введения пациентов в амбулаторных условиях. А.В. Орлов.
- ❖ Роль пациентской организации в лечении муковисцидоза у детей. Ю.А. Шамановская, Директор НП «Организация помощи больным муковисцидозом», Санкт-Петербург (Россия).

Роль медицинской сестры в проведении комплексного лечения и реабилитации онкогематологических и орфанных больных очень важна и требует особой подготовки.

В рамках прошедшего Форума для среднего медицинского персонала отделения и физиокабинета НЦП и ДХ В.С. Матвеевым (Санкт-Петербург, Россия) было проведено практическое занятие «Доступные методы кинезитерапии в домашних условиях для родителей больных муковисцидозом, бронхолитом и бронхолегочной дисплазией».

Пленарные заседания конференции были посвящены актуальным вопросам ранней диагностики, лечения и реабилитации онкологических/гематологических и редких заболеваний детского возраста.

Онкология – отрасль медицины, состоящая из многопрофильной хирургии, лекарственного лечения опухолей и радиационного облучения с помощью современных источников излучения. Детская онкология ставит перед врачами не только медицинские, но и социальные проблемы.

Социальную сторону проблем онкобольных детей затронула главный внештатный педиатр МЗ СР РК,

д.м.н. Г.Т. Ташенова, которая подробно охарактеризовала многие факторы социальной среды, влияющие на риск развития онкологических заболеваний и возможности получения необходимой профилактической и лечебной помощи. Как отметила докладчик, социальные проблемы в онкопедиатрии приобретают крайнюю остроту.

Многочисленными исследованиями доказано, что прогноз заболевания в значительной степени зависит от своевременности постановки диагноза опухоли, что придает огромное значение ранней диагностике.

Диагностические возможности НЦП и ДХ и НН Центра материнства и детства позволяют применять новые методы диагностики: молекулярно-генетические, иммунофенотипические, клеточные технологии, клиничко-лабораторные.

К сожалению, у 60–80% больных с впервые установленным диагнозом рака определяются III–IV стадии заболевания. Возможными причинами столь поздней диагностики являются поздняя обращаемость родителей маленьких пациентов, стертая клиническая картина, а также недостаточная онкологическая настороженность педиатров первичного звена здравоохранения.

Для организации ранней диагностики онкологических и гематологических заболеваний у детей казахстанские специалисты проходят обучение на базах университетской клиники «Шаритэ» (г. Берлин, Германия) и в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия).

Как говорят эксперты, главное в онкологии – максимально быстро начать лечение, т.к. время, потраченное на диагностику, оборачивается значительным ростом опухоли или метастазированием, а лечение заболевания становится более сложным.

Лекарственное лечение всех раковых новообразований у детей считается сравнительно новым, но довольно перспективным направлением современной комплексной терапии. Это связано непосредственно с высокой чувствительностью огромного количества раковых опухолей у детей к всевозможным противоопухолевым препаратам.

Основным методом лечения сарком мягких тканей является хирургический. Профессор Хенце продемонстрировал результаты химиотерапевтического лечения ребенка с рабдомиосаркомой, и подчеркнул, что своевременная, квалифицированно подобранная химиотерапия позволила обойтись без оперативного вмешательства и сохранить орган (в данном случае глаз).

Такие заболевания, как остеосаркомы, лечатся современной химиотерапией, что позволяет достигнуть сокращения опухоли и сделать органосохраняющую операцию. О результатах применения программной терапии при остеогенной саркоме у детей в РК рассказала врач онколог/гематолог Б.А. Байзакова.

Актуальной остается проблема опухолей ЦНС, т.к. они занимают первое место по частоте среди солидных злокачественных опухолей у детей, составляя 20% всей онкологической заболеваемости в детском возрасте. Презентации



казахстанских специалистов Б.К. Куановой, Е.С. Сарсебаева были посвящены разработке оптимальной стратегии диагностики и лечения нейробластом у детей.

С внедрением высокодозной полихимиотерапии получены разительные результаты лечения таких тяжелых заболеваний, как острые и хронические лейкозы, апластическая анемия, гистиоцитоз и другие. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, имеется ряд нерешенных проблем, касающихся преодоления первичной лекарственной резистентности и сведения к минимуму рецидивов заболевания, а также снижения токсичности химиотерапии без ущерба для конечных результатов лечения.

Российский эксперт, зав. отделением химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина, д.м.н., проф. А.В. Попа рассказал о новых возможностях Аспарагиназы в преодолении лекарственной резистентности лейкозных клеток.

С данным по поддерживающей терапии у детей с ООЛ по Карагандинской области ознакомила Г.О. Жиенкулова, зав. отделением онкогематологии областной детской больницы.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) костного мозга и периферических стволовых клеток является одним из ведущих методов лечения детей, страдающих злокачественными опухолями.

Проф. К.О. Омарова, первый руководитель Онкогематологического центра при НЦП и ДХ проинформировала участников форума о внедрении аллогенной и аутологичной трансплантации костного мозга в Казахстане.

С начала 2012 года в республике успешно проведено 25 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, из них 8 аллогенных от родственного донора, 17 – аутологичных трансплантаций. Всего в 2014 г. направлено на лечение за рубеж 20 детей для проведения аллогенной трансплантации ГСК от неродственного донора.

На форуме также подчеркивалось, что с внедрением инновационных технологий отпадает необходимость отправлять некоторые категории больных ребятишек на лечение за рубеж.

Для достижения лучших результатов при лечении онкологических, гематологических или орфанных заболеваний необходима и всесторонняя психосоциальная поддержка больных детей.

Данному направлению были посвящены презентации д-ра Г. Криван (г. Будапешт) «Опыт психологической поддержки больных онкологическими заболеваниями и их семей в Венгрии», д-ра Г. Боде из Германии «Родители, общества взаимопомощи и волонтеры: что мы реально можем сделать, чтобы помочь детям с онкологическими заболеваниями?», проф. Г.Я. Цейтлина «Актуальные направления комплексной реабилитации детей с онкологическими заболеваниями на этапах специализированной помощи» (г. Москва) и многих других спикеров.

Опытом реабилитационной помощи детям после интенсивного курса химиотерапии и поддерживающей те-

рапии, проводимой в Республиканском детском санатории «Алатау» (г. Алматы) поделилась к.м.н. К.К. Мусаева.

Значимой проблемой являются орфанные заболевания. Сегодня в мире насчитывается около 7000 редких заболеваний. Примерно половина из них обусловлена генетическими отклонениями. Симптомы могут быть очевидны с рождения или проявляться в детском возрасте.

Большой блок докладов, посвященных алгоритмам диагностики, новым подходам в лечении Болезни Гоше, мукополисахаридоза, муковисцидоза, иммунодефицитных состояний у детей, органных аномалий и других заболеваний был рассмотрен на секциях «Вопросы редких заболеваний у детей» и «Редкие болезни в детской хирургии».

Спикеры единодушно пришли к заключению, что признание орфанных болезней в нашем обществе позволяет осуществить необходимую помощь детям с редкими заболеваниями и определяет необходимость повышения профессиональных знаний о клинических формах этих болезней.

Динамическое наблюдение и лечение детей с орфанными заболеваниями позволит проводить вторичную профилактику развития сопутствующих заболеваний, повысить функциональные возможности организма больного ребенка, будет способствовать компенсации нарушенных функций.

Казахстанские специалисты отметили, что благодаря мастер-классам по различным нозологиям, проводимым ежегодно с участием зарубежных специалистов, в настоящее время разработаны алгоритмы диагностики и лечения орфанных заболеваний у детей; решены вопросы по обеспечению ферментозаместительной терапией детей с редкими наследственными (орфанными) заболеваниями из средств республиканского бюджета, определен «маршрут» пациента от уровня ПМСП до республиканских учреждений.

В рамках форума прошло заседание круглого стола «Поможем осуществить детскую мечту!» с участием родительских обществ Германии, России, Беларуси, Венгрии, неправительственных организаций Казахстана и родителей детей со злокачественными новообразованиями и редкими заболеваниями.

В течение всего времени работы конференции на стенах конгресс-холла «Atakent Park Hotel» экспонировались рисунки, выполненные детьми с онкогематологическими и орфанными заболеваниями. Работы больных детей открывают особую реальность: маленькие пациенты рисовали собственную картину мира в ярких красках. Их мечты, выраженные на языке рисунка, вышли за пределы больничных стен...

Несмотря на сложность озвученных проблем, конференция прошла в формате диалога конструктивно и продуктивно. Все участники мероприятия отметили важность той работы, которую объединив усилия, делают врачи, представители государственных структур и неправительственные организации. ■

*Подготовила Айгуль Рахметова*



# Семинар с международным участием «Неинвазивная диагностика хромосомной патологии плода. Тест Панорама»

При организационной поддержке Центра молекулярной медицины



В Алматы состоялся семинар «Неинвазивная диагностика хромосомной патологии плода. Тест Панорама», в котором приняли участие ведущие врачи-генетики, врачи акушеры-гинекологи, специалисты лабораторий со всех областей Казахстана. Также присутствовали врачи и руководство медицинских центров Алматы и Бишкека (Кыргызстан).



В качестве докладчиков выступили: главный внештатный генетик Министерства здравоохранения и социального развития РК, руководитель Республиканской Медико-Генетической Консультации Научного Центра Акушерства, Гинекологии и Перинатологии (РМГК НЦАГИП) д.м.н., профессор Г.С. Святова с докладом «Пути повышения эффективности пренатального генетического скрининга в Республике Казахстан»; руководитель Медико-генетического центра Перинатального Медицинского Центра «Мать и Дитя» (Москва, Россия), В.А. Гнетецкая с докладом «Пренатальная диагностика в эру молекулярных технологий»; представитель компании Natera – Фатима Алинви (Fatima Alinvi), США с докладом «Неинвазивная пренатальная диагностика на основе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP)».

В рамках семинара участники обсудили наиболее актуальные проблемы

пренатальной диагностики, генетического скрининга, детально ознакомлены с методом неинвазивной диагностики хромосомных патологий плода, используя тест Панорама. Итогом семинара стала выдача сертификатов участия. ■

**Центр молекулярной медицины – единственный частный медицинский центр в Республике Казахстан, оказывающий полный комплекс медико-генетических услуг, основанный в 2003 году.**

Является первым и единственным Центром, располагающим «клиникой одного дня» OSCAR (пренатальная диагностика, проводимая на анализаторе DELFIA Xpress).

Центр молекулярной медицины является официальным дилером компании Natera, США с неинвазивным пренатальным тестом Панорама.









# Часто болеющий ребенок: мультидисциплинарный взгляд на проблему, методы иммунопрофилактики и лечения

Став родителями, мы часто беспокоимся за своих детей. И самое главное для нас – это их здоровье. На 8 Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» профессора, доктора, кандидаты и практикующие врачи подробно обсудили причины, лечение детей, болеющих остро респираторными вирусными инфекциями и их профилактику.

По мнению ведущих педиатров России, часто болеющими детьми считаются дети, которые болеют более четырех раз за год. Основные факторы риска ОРВИ – это, прежде всего, материнский анамнез и наличие хронических очагов инфекции у матери (особенно носоглотки), заболевания перинатального и раннего неонатального периодов, поздние последствия гипоксически-ишемических поражений головного мозга, травм, внутриутробных инфекций, врожденные иммунодефициты, часто болеющие родственники ближайшего окружения ребенка. Также толчком для ослабления иммунитета может послужить отсутствие грудного вскармливания и ранний переход на смешанное вскармливание. Известно, что ребенок, который ходит в детский сад, очень часто болеет. Немаловажным фактором являются хронические очаги инфекции носоглотки: риниты, аденоидиты, фарингиты, отиты, гаймориты и латентные инфекции (вирусы герпеса, ЦМВ, Эпштейна-Барр, ВИЧ).

«Сложности терапии респираторных инфекций у часто болеющих детей, связаны, прежде всего, с самим возбудителем, его изменчивостью, резистентностью и этиологической расшифровкой. Для начала врач должен определить вид респираторной инфекции, и оценить особенности иммунитета у детей раннего воз-

раста и какое количество возбудителей», – пояснила д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КазМУНО Идрисова Раушан Салимовна.

Общеизвестно, что иммунитет у ребенка формируется постепенно: формирование лимфоидного аппарата глотки происходит к 5 годам (максимальное развитие миндалин – к 10 годам), возрастной дефицит sIgA до 5 лет (достигает уровня взрослых к 10–12 годам), дефицит Т-хелперов до 3-х лет, сниженный пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на антиген, сниженные бактерицидная активность и миграционная способность фагоцитов, малые размеры носовой полости, узость носовых ходов и слабое развитие железистых клеток, продуцирующих слизь.

Все эти факторы способствуют тому, что дети до 5 лет, а особенно дети младшего возраста, часто болеют респираторными инфекциями.

Каждая ОРВИ имеет отличительные черты в соответствии с определенным отделом дыхательной системы:

- ❖ вирусы гриппа, риносинтициальные и аденовирусы могут поражать эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей;
- ❖ при риновирусной инфекции преимущественно поражает-

ся эпителий носовой полости;

- ❖ при парагриппе – гортани;
- ❖ аденовирусы обладают тропностью к лимфоидной ткани и эпителиальным клеткам слизистой оболочки конъюнктивы, желудочно-кишечного тракта.

Для снижения ОРВИ у детей нужно придерживаться некоторых простых мер, таких как гигиена, частое мытье рук, проветривание помещения, грудное вскармливание, вакцинация, сбалансированное питание, прием витаминов и общеукрепляющие мероприятия.

Но если ребенок уже заболел, советуем провести оральную регидратацию, принимать при первых признаках заболевания противовирусные препараты (Амизон, Назоферон), адаптогены (в т.ч. эхиноцея, Пектолван-плюш, женьшень), витамины, пробиотики и местные противовоспалительные препараты (в т.ч. Хепилор – гексетидин, Лизак – лизоцим).

«Проблема часто болеющих детей очень актуальна и сложна. С каждым ребенком нужно разбираться индивидуально. Число заболеваний, это первый штрих, который надо зафиксировать и взять на учет. При лечебных мероприятиях важно использовать комплексные препараты. В частности «Амизон», «Лизак», «Пектолван-плюш», что помогает избежать полипрагмазии. Ведь использование двух препаратов, вместо трех, позволяет уменьшить количество побочных эффектов», – рассказал **Марушко Юрий Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии №3 НМУ им А.А. Богомольца (Киев, Украина).



### Подробнее о препаратах

**Назоферон** – противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антипролиферативное средство. *Активное вещество препарата Назоферон* – рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b. Механизм противовирусного действия заключается в угнетении репликации вирусов (аденовирусов, вирусов гриппа и др.) за счет ингибирующего действия на процессы транскрипции и трансляции; антипролиферативный – угнетает размножение клеток (большинства ДНК- и РНК-содержащих вирусов). Интерферон является медиатором иммунитета и имеет выраженную тканевую специфичность. Благодаря своим эффектам Назоферон защищает организм от возбудителей инфекционных заболеваний (вирусов, бактерий, микоплазм, патогенных грибов и др.) и является одним из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей с 1 месяца жизни.

**Амизон®** – препарат для лечения ОРВИ и гриппа у детей с 6 лет и взрослых с прямым противовирусным действием. Амизон является мощным индуктором  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона, он создан в Институте фармакологии АМН Украины и не имеет аналогов в мире по составу и комплексу фармакологических эффектов.

Препарат Амизон® прошел ряд клинических испытаний в Санкт-Петербурге (2009-2010 гг.) и США (2014 г.). Испытания подтвердили противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата, а также сокращение продолжительности основных симптомов заболевания (интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов).

Важным фактом является то, что Амизон® способствует статистически значимому сокращению продолжительности выявления вирусных антигенов в мазках из носа.

*Противовирусное действие* Амизона® связано с непосредственным его влиянием на гемагглютинины вируса гриппа, вследствие чего вирион утрачивает способность присоединяться к клеткам-мишеням для дальнейшей репликации.

*Противовоспалительное действие* является результатом стабилизации клеточных и лизосомальных мембран, замедления дегрануляции базофилов, антиоксидантного действия, нормализации уровня простагландинов, циклических нуклеотидов и энергетического обмена в очаге воспаления.

*Жаропонижающие свойства* этого средства обусловлены влиянием на терморегулирующие центры мозга. Анальгезирующий эффект препарата осуществляется через ретикулярную формацию ствола мозга.

**Лизак** – комбинированный препарат для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний горла с местным антисептическим, антибактериальным, противовирусным, противогрибковым и иммуномодулирующим действием. Терапевтическое действие препарата обусловлено входящими в его состав компонентами.

*Деквалиния хлорид* – местный антисептик группы квинолинов, имеет антисептическое действие – преимущественно местное; антибактериальное действие – главным образом относительно грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов; противогрибковое действие – главным образом против *Candida albicans*.

*Лизоцим* – это мукополисахарид, эффективный относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов. Лизоцим оказывает местное противовоспалительное действие и увеличивает неспецифическую защиту слизистой оболочки ротовой полости и глотки.

Особенностью препарата Лизак является наличие детской формы с

шоколадным вкусом для лечения детей от 4-х лет.

**Пектолван плющ** – препарат для лечения кашля у детей и взрослых растительного происхождения в форме сиропа. Активное вещество – сухой экстракт листьев плюща, в состав которого входят сапонины, тритерпеноиды, флавоноиды.

При воспалении дыхательных путей и при хронических воспалительных заболеваниях бронхов обычный жидкий секрет превращается в вязкую слизь, которая вызывает частый непродуктивный кашель.

Пектолван плющ уменьшает вязкость мокроты и облегчает ее отхождение с кашлем (муколитическое действие), активизирует работу реснитчатого эпителия (мукокинетическое действие), вызывает расслабление мускулатуры бронхов, снимает бронхоспазм, оказывает положительный эффект при затрудненном дыхании (бронхоспазмолитическое действие), смягчает кашель, не блокируя кашлевой центр (мягкое противокашлевое действие). Препарат не приводит к ухудшению центральной регуляции дыхания.

*Муколитический эффект* объясняется действием сапониновых гликозидов, входящих в состав листьев плюща и обусловлен воздействием препарата на рецепторы альвеоцитов второго типа, которые стимулируют выработку сурфактанта, снижающего вязкость бронхиальной слизи.

*Бронхоспазмолитическое действие* проявляется благодаря парасимпатолитическим эффектам сапониновых гликозидов, входящих в состав препарата. Активация  $\beta_2$ -рецепторов в клетках мышц бронхов и эпителия легких стимулирует адренергические эффекты. Это приводит к снижению состава внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в мышцах бронхов и расслаблению бронхов.

Пектолван плющ обладает противомикробной активностью. Препарат разрешен для детей с 1 года жизни. ■

Амина Джаксылыкова



# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

## АМИЗОН®

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 14.08.2014 г. №547  
№РК-ЛС-5№013807

### Торговое название

Амизон®

### Международное непатентованное название

Энисамия йодид

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 0,125 и 0,25 г

### Состав

1 таблетка содержит

*активное вещество:* амизона® (энисамия йодида) 0,125 и 0,25 г

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После перорального приема Амизон® быстро попадает в кровь, максимальная его концентрация в крови наблюдается через 2–2,5 часа после приема. Период полувыведения составляет 13,5–14 часов, метаболизируется в печени, но быстро выводится из тканей (период полувыведения составляет 2–3 часа). Выводится из организма на 90–95% с мочой в виде метаболитов.

#### Фармакодинамика

Амизон® – производное изоникотиновой кислоты. Осуществляет ингибирующее влияние на вирусы гриппа, обладает интерферогенными свойствами, повышает резистентность организма к вирусным инфекциям, имеет противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие.

Противовирусное действие Амизона® связано с непосредственным его влиянием на гемоглютинины вируса гриппа, вследствие чего вирион утрачивает способность присоединяться к клеткам-мишеням для дальнейшей репликации.

Противовоспалительное действие является результатом стабилизации клеточных и лизосомальных мембран, замедления дегрануляции базофилов, антиоксидантного действия, нормализации уровня простагландинов, циклических нуклеотидов и энергетического обмена в очаге воспаления. Жаропонижающие свойства этого средства обусловлены влиянием на терморегулирующие центры мозга. Анальгезирующий эффект препарата осуществляется через ретикулярную формуляцию ствола мозга.

Амизон® усиливает персистирующий имму-

нитет путем повышения уровня эндогенного интерферона в плазме крови в 3–4 раза, лизоцима и увеличения титра антител к возбудителям инфекций, а также клеточного – за счет стимуляции функциональной активности Т-лимфоцитов и макрофагов. Данное средство является мощным индуктором эндогенного интерферона.

### Показания к применению

Лечение и профилактика заболеваний: грипп и респираторные вирусные инфекции; инфекционный мононуклеоз; корь, краснуха, ветряная оспа, паротитная инфекция; феллиноз (болезнь кошачьей царапины); неспецифическая химиопрофилактика гепатитов А, Е; В составе комплексной терапии: вирусных, вирусно-бактериальных и бактериальных пневмоний и ангина; кожно-суставной формы эризипелоида; менингита и менингоэнцефалита вирусной этиологии; герпетической инфекции; гепатитов А, Е; болевых синдромов при остеохондрозе, грыжах межпозвоночных дисков, артритах, невралгиях.

### Способ применения и дозы

Амизон® принимать внутрь после еды, не разжевывая. Максимальная разовая доза – 1000 мг, суточная – 2000 мг. Рекомендованный курс лечения в зависимости от тяжести и этиологии заболевания – от 5 до 30 дней.

*Грипп и другие респираторные вирусные инфекции*

**Лечение.** Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 250–500 мг 2–4 раза в сутки на протяжении 5–7 дней; **детям от 6 до 12 лет назначают по 125 мг 2–3 раза в сутки на протяжении 5–7 дней.**

**Профилактика.** Взрослым и детям старше 16 лет – по 250 мг в сутки на протяжении 3–5 дней, в дальнейшем – по 250 мг 1 раз в 2–3 суток на протяжении 2–3 недель; детям 6–12 лет – по 125 мг через день на протяжении 2–3 недель; детям от 12 до 16 лет – по 250 мг через день на протяжении 2–3 недель.

### Побочные действия

*Аллергические реакции:* реакции гиперчувствительности, включая кожные высыпания, крапивницу, ангионевротический отек, зуд.

*Со стороны системы пищеварения:* сухость и горький привкус во рту, отёк слизистой оболочки полости рта, гиперсаливация, окрашивание языка в жёлтый цвет, тошнота, рвота, изжога, боль в животе, тяжесть в правом подреберье, диарея, вздутие живота.

*Со стороны дыхательной системы:* одышка, раздражение горла.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к препаратам йода и к другим компонентам препарата

- наличие аллергических реакций независимо от природы аллергена в анамнезе
- тяжелые органические поражения печени и почек
- первый триместр беременности
- детский возраст до 6 лет

### Особые указания

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с заболеваниями щитовидной железы, особенно при гипертиреозе.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя принимать препарат.

### Передозировка

О случаях передозировки Амизоном® не сообщалось. При передозировке возможно усиление проявлений побочных реакций: окрашивание слизистых оболочек в коричневый цвет, рвота, боль в животе и диарея. Может иметь место развитие отёков, эритемы, угреподобных и буллезных высыпаний, лихорадки.

*Лечение:* промывание желудка, симптоматическое лечение.

### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

3 года

Не применять препарат после истечения срока годности.

### Условия отпуска из аптек

Без рецепта

### Производитель

ПАО «Фармак», Украина, 04080 г. Киев, ул. Фрунзе 63.

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

Республика Казахстан,  
050009 г. Алматы, ул. Амангельды 59 А

Тел/факс: +7 (727) 250-66-23

электронный адрес: a.liadobruk@gmail.com



# Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации)



Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В., Таточенко В.К.,  
Довгань Е.В., Заплатников А.Л.  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

**Антимикробные средства относятся к лекарственным препаратам, эффективность которых является наиболее очевидной. Внедрение антибиотиков в медицинскую практику привело к снижению летальности при наиболее тяжелых и широко распространенных инфекционных болезнях (пневмония, менингит, эндокардит, туберкулез и др.), а также уменьшению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями (ревматическая лихорадка).**

Первоначальные успехи применения антибиотиков и связанные с этим фактом оптимизм и дальнейшие перспективы разработки новых антимикробных средств позволили ученым и клиницистам в 1950-е и 1960-е гг. высказать мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней как значительного фактора общественной жизни человечества. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причем особую остроту проблема приобрела в последние 5–10 лет, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация заставила специалистов высказать опасение о приближении «постантибиотической эры».

Основное ограничение эффективности антимикробных препаратов – это способность микроорганизмов вырабатывать устойчивость

(резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость.

Ситуация стала меняться к худшему с середины 1990-х гг., когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практическую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счет роста потребле-

ния этих препаратов, прежде всего за счет их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом ВОЗ в 2001 г. документе «Глобальная стратегия по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам». В этом документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а их реализацию было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения [1].

Однако в глобальном плане эти меры оказались недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне их [2–6]. Это объясняется тем, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам – процесс многофакторный, причем многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селек-



тивным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов – возбудителей инфекции, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» (collateral damage) антибиотикотерапии. Таким образом, распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра.

В глобальном плане наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего для лечения острых респираторных инфекций. Поэтому определяющими составляющими сдерживания антибиотикорезистентности являются ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Комплекс мероприятий по рационализации применения антимикробных препаратов с целью повышения их эффективности и сдерживания антибиотикорезистентности был разработан экспертами Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов и опубликован в 2014 г. в виде рекомендаций по стратегии и тактике применения антимикробных препаратов в лечебных учреждениях первичного звена России [7, 8]. Ключевые положения по рациональному использованию антибиотиков у детей при инфекциях респираторного тракта, изложенные в указанных выше рекомендациях, представлены в настоящей публикации. При этом особое внимание обращается на общие положения, которые обозначены как 10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике (табл. 1).

Данные об основных бактериальных возбудителях заболеваний

Таблица 1. 10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

№	Положение
1	Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченного числа случаев антибиотикопрофилактики)
2	Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Это подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии
3	При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями
4	Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью
5	Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгинальных и противовирусных препаратов
6	Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 ч. после терапии
7	Объяснить пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками
8	Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения)
9	Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы этиологической диагностики инфекций
10	Использовать в практической работе руководства и рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине

органов дыхания у детей, а также тактика стартовой антибиотикотерапии приведены в таблице 2. Как видно из представленных данных, основным бактериальным возбудителем острого тонзиллофарингита является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) [7–10]. Однако провести дифференциальный диагноз между тонзиллофарингитами вирусной и бактериальной этиологии на основании исключительно клинических данных – весьма трудная задача. В связи с этим возрастает роль экспресс-методов верификации. Подтверждение стрептококковой этиологии тонзиллофарингита считается обоснованием незамедлительного назна-

чения антибактериальной терапии. Следует подчеркнуть, что БГСА продолжает сохранять высокую чувствительность к пенициллину и амоксициллину, что позволяет рекомендовать их в качестве препаратов выбора. При использовании пенициллинов в предшествующие месяцы или при рецидивирующем стрептококковом тонзиллофарингите показана альтернативная терапия амоксициллином/клавулановой кислотой или пероральными цефалоспоридами (цефалексин, цефиксим). Макролиды могут быть рекомендованы только при аллергии на  $\beta$ -лактамы антибиотики. Продолжительность антибактериальной терапии не должна быть меньше 10

Таблица 2. Стартовый выбор антибиотиков при лечении детей с внебольничными бактериальными инфекциями респираторного тракта

Нозология	Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Длительность терапии
Стрептококковый тонзиллит Стрептококковый фарингит	<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин: внутри 40–60 мг/кг/сут. в 3 приема Феноксиметил пенициллин: внутри 25–50 мг/кг/сут. в 3–4 приема	Цефалексин: внутри 25–50 мг/кг/сут. в 4 приема Джозамицин: внутри 40–50 мг/кг/сут. в 2–3 приема Азитромицин: внутри 12 мг/кг/сут. в 1 прием Кларитромицин: внутри 15 мг/кг/сут. в 2 приема Цефиксим: внутри 8 мг/кг/сут. в 1–2 приема	10 дней Для азитромицина – 5 дней
Острый средний отит	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин: внутри 40–90* мг/кг/сут. в 3 приема	Амоксициллин/клавулановая кислота: внутри 40–90* мг/кг/сут. в 3 приема (по амоксициллину) Цефиксим: внутри 8 мг/кг/сут. в 1–2 приема Цефтриаксон: в/м 50–80 мг/кг/сут. в 1–2 введения Джозамицин: внутри 40–50 мг/кг/сут. в 2–3 приема Азитромицин: внутри 10 мг/кг/сут. в 1 прием Кларитромицин: внутри 15 мг/кг/сут. в 2 приема	Дети <5 лет: 10 дней Дети >5 лет: 5–7 дней Для азитромицина – 3 дня
Острый бактериальный риносинусит	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин: внутри 40–90* мг/кг/сут. в 3 приема	Амоксициллин/клавулановая кислота: внутри 40–90* мг/кг/сут. в 3 приема (по амоксициллину) Цефиксим: внутри 8 мг/кг/сут. в 1–2 приема Цефтриаксон: в/м 50–80 мг/кг/сут. в 1–2 введения Джозамицин: внутри 40–60 мг/кг/сут. в 2–3 приема Азитромицин: внутри 10 мг/кг в 1 прием Кларитромицин: внутри 15 мг/кг/сут. в 2 приема	10–14 дней Для азитромицина – 3 дня
Внебольничная пневмония	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин: внутри 40–90* мг/кг/сут. в 3 приема	Амоксициллин/клавулановая кислота***: внутри 40–90* мг/кг/сут. в 3 приема (по амоксициллину) Цефуросим аксетил: внутри 30–40 мг/кг/сут. в 2 приема Джозамицин: внутри 40–50 мг/кг/сут. в 2–3 приема Азитромицин: внутри 10 мг/кг/сут. в 1 прием Кларитромицин: внутри 15 мг/кг/сут. в 2 приема	5–7 дней Для азитромицина – 5 дней

**Примечания:**

\* Амоксициллин назначается в дозе 60–90 мг/кг/сут. в случаях, когда:

- в регионе регистрируется высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам;
- заболевший ребенок – из закрытого детского коллектива (приют, детский дом, детский сад с круглосуточным пребыванием и др).

\*\* Альтернативная терапия амоксициллином/клавулановой кислотой или цефалоспорином 2–3 поколения проводится в тех случаях, когда:

- ребенок в течение предшествующих 3 мес. принимал антибиотики;
- отсутствует эффект от стартов его назначения амоксициллина.

Альтернативная терапия макролидами проводится, если у пациента аллергия на β-лактамы антибиотики.

\*\*\* Амоксициллин/клавулановую кислоту целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, в случаях развития пневмонии на фоне гриппа, а также пациентам, принимавшим антибиотики в предшествующие 3 мес.



дней (исключение – азитромицин), что является непереносимым условием для эрадикации возбудителя и предупреждения осложнений (табл. 2).

Основными бактериальными возбудителями острого среднего отита и синусита являются *Streptococcus (S.) pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae* и реже – *Moraxella (M.) catarrhalis*. Большинство штаммов указанных возбудителей по-прежнему сохраняют высокую чувствительность к аминопеницилинам (амоксциллин, амоксициллин/клавулановая кислота) и цефалоспорином третьего поколения (цефтриаксон, цефиксим и др.), что и определяет их выбор в качестве препаратов выбора. Макролиды могут быть использованы только в том случае, если имеются указания на аллергию к  $\beta$ -лактамам антибиотикам (табл. 2). Особо следует отметить, что абсолютными показаниями для на-

значения антибиотиков при остром среднем отите являются гноетечение из уха и двустороннее поражение у детей в возрасте до 2 лет [7–10].

Среди бактериальных поражений респираторного тракта особое место занимают пневмонии. У детей дошкольного возраста наиболее частым бактериальным возбудителем внебольничных пневмоний является *S. pneumoniae*, реже заболевание вызывается *H. influenzae* [11–16]. Учитывая этиологические особенности пневмонии, препаратом первого ряда является амоксициллин. В том случае, когда в регионе регистрируется высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к пеницилинам, дозу амоксициллина необходимо повысить до 60–90 мг/кг/сут. Аналогичную тактику используют и тогда, когда заболевший ребенок находится в коллективе закрытого типа (табл. 2). У детей школьного возраста основным воз-

будителем внебольничных пневмоний также является *S. pneumoniae*. Однако нередко этиологическими факторами пневмонии у детей указанной возрастной группы становятся *Mycoplasma (M.) pneumoniae* и *Chlamydia (C.) pneumoniae* [11–16]. В связи с особенностями этиологии внебольничных пневмоний у детей школьного возраста стартовая антибиотикотерапия может проводиться не только аминопеницилинами или цефалоспорином, но и макролидами – в случае подозрения на атипичную этиологию пневмонии (табл. 2).

Активное внедрение в педиатрическую практику принципов антибактериальной терапии, изложенных в представленных рекомендациях, позволит не только добиться положительного результата лечения и уменьшения частоты осложнений, но и существенно снизит риск селекции антибиотикоустойчивых штаммов. ■

#### Список литературы

1. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a.
2. Jacobs M.R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae* // Clin. Microbiol. Infect. 2004. Vol. 10. Suppl. 2. P. 18–27.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
4. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость // Антибиотики и химиотерапия. 2010. №55. С. 12–20.
5. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. «ПеГАС» Гип: Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010. №12. С. 1–13.
6. Wang Q., Zhang F.F., Zhao C.J. et al. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from multi-centers across China, 2010–2011 // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2013. Vol. 36. N2. P. 106–112.
7. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: ПреПринт, 2014.
8. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности / под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М., 2014.
9. Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А. и соавт. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей // Вопросы современной педиатрии. 2012. №2. С. 34–37.
10. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Г.А. Самсыгиной. М.: Пульс, 2013. 260 с.
11. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. Оригинал-макет. М., 2010. 64 с.
12. Таточенко В.К. Внебольничная пневмония у детей // Фарматека. 2012. №1. С. 58–63.
13. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 53. N7. P. 25–76.
14. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // Thorax. 2011. Vol. 66. Suppl. 2. P. 1–23.
15. Lodha R., Kabra S.K., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 6.
16. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К. и соавт. К вопросу о дальнейшем развитии Научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // РМЖ. 2014. №3.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №3, 2015 г.

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
РОВАМИЦИН\***

**Торговое название** Ровамицин\*

**Международное непатентованное название** Спирамицин

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ  
Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

**Состав**

Одна таблетка содержит  
**активное вещество** – спирамицин 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ,  
**вспомогательные вещества**: кремния диоксид коллоидный  
безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелати-  
низированный, гидроксипропилцеллюлоза низкосамощная,  
натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза),  
целлюлоза микрокристаллическая,  
**состав оболочки**: титана диоксид (E 171), макрогол 6000, гипро-  
меллоза.

**Описание**

Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ – круглые двояко-  
выпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового  
цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне.  
Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ – круглые двояко-  
выпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового  
цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные препараты для системного использования.  
Макролиды, линкозамиды и стрептограммы. Макролиды.  
Спирамицин.

**Код АТХ J01FA02**

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

**Всасывание**

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи  
не влияет на всасывание спирамицина.

**Распределение**

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина макси-  
мальные концентрации в плазме составляют 3,3 мкг/мл. Период  
полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.  
Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический бар-  
ьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание бел-  
ков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень высокое (легкие: от 20 до  
60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные  
пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г ле-  
карственного вещества остается в селезенке, печени и почках.  
Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофи-  
лах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах).  
В организме человека концентрации лекарственного вещества  
в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие ма-  
кролида на внутриклеточные бактерии.

**Метаболизм**

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически  
неизвестные, но активные метаболиты.

**Выведение**

Препарат частично выводится с мочой (10% принятой дозы).  
Выведение с желчью очень высокое: концентрация в 15-40 раз  
выше, чем концентрация в плазме. Существенное количество  
спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

**Фармакодинамика**

**Спектр антимикробного действия**

Критические концентрации, различающие восприимчивые  
штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штам-  
мы от резистентных штаммов, представлены ниже:  
S ≤ 1 мг/л и R > 4 мг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некото-  
рых видов может варьировать в географическом отношении и  
с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную  
информацию о распространенности резистентности, особенно  
при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь  
ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости  
бактериального штамма к данному антибиотику.

Полученные данные о распространенности резистентности бак-  
териальных штаммов во Франции указаны в таблице далее:

Категория	Частота приобретенной резистентности во Франции (>10%) (диапазон)
<b>ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ</b>	
<b>Грамположительные аэробные микроорганизмы</b>	
Bacillus cereus	
Corynebacterium diphtheriae	
Enterococci	50-70%
Rhodococcus equi	
Staphylococcus meti-S	
Staphylococcus meti-R*	70-80%
Streptococcus B	
Неклассифицированный стрептококк	30-40%
Streptococcus pneumoniae	35-70%
Streptococcus pyogenes	16-31%
<b>Грамотрицательные аэробные микроорганизмы</b>	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	
Campylobacter	

Legionella Moraxella	
<b>Анаэробные микроорганизмы</b>	
Actinomyces	30-60%
Bacteroides	
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	30-40%
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
<b>Разное</b>	
Borellia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospire	
Mycoplasma pneumoniae	
Treponema pallidum	
<b>УМЕРЕННО ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ</b> (промежуточная восприимчивость <i>in vitro</i> )	
<b>Грамотрицательные аэробные микроорганизмы</b>	
Neisseria gonorrhoeae	
<b>Анаэробные микроорганизмы</b>	
Clostridium perfringens	
<b>Разное</b>	
Ureaplasma urealyticum	
<b>РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВИДЫ</b>	
<b>Грамположительные аэробные микроорганизмы</b>	
Corynebacterium jeikeium	
Nocardia asteroides	
<b>Грамотрицательные аэробные микроорганизмы</b>	
Acinetobacter	
Enterobacteria	
Haemophilus	
Pseudomonas	
<b>Аэробные микроорганизмы</b>	
Fusobacterium	
<b>Разное</b>	
Mycoplasma hominis	

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Typhlocyba*  
*gambelii in vitro* и *in vivo*.

\* Частота резистентности метициллина составляет приблизи-  
тельно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается,  
главным образом, в больничных условиях.

**Показания к применению**

Терапевтические показания к применению основаны на антибактериальной ак-  
тивности и фармакокинетических свойствах спирамицина. По-  
казания представлены с учетом как клинических исследований,  
выполненных по данному лекарственному препарату, так и его  
места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в  
настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфек-  
ций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к ле-  
карственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А, в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены;
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик данных инфекций использование макролидов показано, когда лечение бета-лактамом невозможно;
- суперинфекции острого бронхита;
- обострение хронического бронхита;
- незначительная пневмония у субъектов:
  - без факторов риска
  - без тяжелых клинических симптомов
  - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию
  - при наличии подозрения на атипичную пневмонию, использование макролидов уместно независимо от тяжести заболевания и анамнеза.

- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, актиа, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспа-  
ление), эритезма
- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихо-  
радки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин.

Необходимо принимать во внимание официальные рекомен-  
дации в отношении надлежащего использования антибактери-  
альных средств.

**Способ применения и дозы**

**Пациентам с нормальной почечной функцией:**

**Взрослые:** внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по  
1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.  
**Дети старше 6 лет:** 1,5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в  
день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.  
**Профилактика менингококкового менингита:** для взрослых 3  
миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в те-  
чение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они  
применяются только у взрослых.

**Пациентам с почечной недостаточностью:**

Корректировка дозы не требуется.

**Способ применения:** Таблетки необходимо проглатывать цели-  
ком, запивая стаканом воды.

**Побочные действия**

– боль в желудке, тошнота, рвота, диарея

– сыпь, крапивница, зуд

**Редко**

– преходящая парестезия

**Очень редко**

– псевдомембранозный колит

- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустилез (см.  
«Особые указания»)
- отклонение от нормы функциональных проб печени
- случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»)  
*С неизвестной частотой*
- холестатический, смешанный или цитолитический гепатит

**Противопоказания**

– повышенная чувствительность к спирамицину и другим ком-  
понентам препарата  
– период лактации

**Лекарственные взаимодействия**

**Комбинации, которые необходимо принимать во внимание:**

– Леводопа (в сочетании с карбидопой): ингибирование абсорб-  
ции карбидопа с пониженными концентрациями леводопа в  
плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования  
леводопы.

**Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (междуна-  
родное нормализованное отношение)**

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной актив-  
ности пероральной антикоагулянтного средства у пациентов,  
проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или  
воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, по-  
видимому, являются факторами риска. При данных обстоятель-  
ствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция  
сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО.  
Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени  
причастны к этому, особенно: фторхинолоны, макролиды, ци-  
клины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

**Особые указания**

Если в начале лечения у пациентов возникают генерализован-  
ная эритема и пустилы, сопровождающиеся лихорадочным  
состоянием, следует заподозрить острый генерализованный  
экзантематозный пустилез (см. «Побочные действия»). При  
возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу  
прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде моно-  
терапии или в комбинации противопоказано.

Использование лекарственной формы в виде таблеток для ле-  
чения детей младше 6 лет противопоказано.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет не-  
обходимости корректировать дозу для пациентов с почечной  
недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось  
в отношении пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-  
дегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения дан-  
ных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

**Беременность и период лактации**

Использование спирамицина может рассматриваться во  
время беременности при необходимости. На сегодняшний день  
широко использование спирамицина во время беременности  
не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия,  
оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделя-  
ются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-  
кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не  
рекомендуется.

**Особенности влияния лекарственного средства на способ-  
ность управлять транспортным средством или потенциаль-  
но опасными механизмами**

Не влияет.

**Передозировка**

**Симптомы:** не известно ни о каких токсичных дозах для спира-  
мицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, могут быть  
желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота  
и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего  
после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных,  
леченных высокими дозами спирамицина, а также после вну-  
тривенного введения спирамицина у пациентов с риском удли-  
нения интервала QT.

**Лечение:** специфического антидота нет. В случае передозировки  
спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала  
QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалие-  
мия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее  
введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют  
интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахи-  
кардию). Рекомендуется симптоматическое лечение.

**Форма выпуска и упаковка**

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в кон-  
турные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и  
фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вме-  
сте с инструкцией по медицинскому применению на государ-  
ственном и русском языках вкладываются в пачку картонную.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ –  
4 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

**Производитель/Упаковщик**

Фамар Лион, Франция

Адрес местонахождения: 29, avenue Charles de Gaulle, 69230  
Saint Genis Laval, France

**Владелец регистрационного удостоверения**

Санofi-Авентис Франция, Франция

**Адрес организации, принимающей на территории**

Республики Казахстан претензии от потребителей

по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com



# Актуальные методы современного генетического скрининга



Супрун Э.В.<sup>1,2</sup>, Супрун А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации специалистов фармации, г. Харьков

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*«Дорога от идентификации гена до эффективного лечения заболеваний – это длинный путь, который придется пройти практической медицине в течение ближайших десятилетий, но это самая эффективная дорога...»*  
Human Genome Project Diagnosing and Predicting Disease and Disease Susceptibility

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 2,5% новорожденных появляются на свет с различными пороками развития. При этом только 1,5–2% из них обусловлены преимущественно неблагоприятными экзогенными факторами – биологическими (инфекционные заболевания: краснуха, герпес, токсоплазмоз, хламидийная инфекция, цитомегаловирусная инфекция), физическими (все виды ионизирующего излучения, радионуклиды) или химическими (все противоопухолевые препараты, гормональные препараты, наркотические вещества). Остальные факторы пороков развития являются генетическими и отражают так называемый общий генетический груз популяции, проявляющийся более чем у 5% населения планеты.

Геномы всех людей, за исключением однояйцевых близнецов, различны. Выраженные популяционные, этнические и, главное, индивидуальные особенности геномов как в их смысловой части (экзоны), так и в их некодирующих последовательностях (межгенные промежутки, интроны), обусловлены мутациями, приводящими к генетическому полиморфизму. Последний определяют как менделевский признак, встречающийся в популяции по крайней мере в двух вариантах с частотой не менее 1% для каждого. Генетический полиморфизм может

быть количественным либо качественным.

Известно, что мутации единичных генов ответственны только за 1,5% всех болезней человека – примерно 1% генетического груза приходится на генные мутации и 0,5% – на хромосомные мутации. Точность их диагностики приближается к 100%. Все остальные болезни (98,5%), в том числе и такие частые, как сердечно-сосудистые, онкологические, психические и даже инфекционные, являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и инди-

видуальных особенностей генома, повышающих чувствительность человека к этим заболеваниям. Отсюда и их название – многофакторные (сочетанные или комплексные) заболевания (МФЗ). В последние годы появилась большая группа заболеваний, в патогенезе которых влияние токсических пищевых, техногенных и других вредных факторов прослеживается особенно отчетливо. К ним относятся сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные заболевания, болезни обмена веществ, на долю которых приходится до 70% смертности. Их часто называют «экогенетическими болезнями». Причина их распространения не только в прогрессивном ухудшении экологических условий, но и в повышенной индивидуальной чувствительности к действию повреждающих факторов. Мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных услови-

*Использованные в тексте сокращения:*

ВПР – врожденные пороки развития,

МВПР – множественные врожденные пороки развития,

МФЗ – многофакторные заболевания,

ПД – пренатальная диагностика,

ХА – хромосомные анеуплоидии,

cfDNA – cell-free DNA (внеклеточные ДНК),

cffDNA – cell-free fetal DNA (внеклеточные фетальные ДНК),

NIPD/NIPT – non-invasive prenatal diagnosis/testing (неинвазивная пренатальная диагностика/тестирование).

ях способствуют развитию того или иного МФЗ, получили название «генов предрасположенности».

Доказано, что 40–50% ранней младенческой (перинатальной) смертности и инвалидности с детства обусловлены наследственными факторами, такими как хромосомные анеуплоидии (ХА). Популяционная частота ХА составляет 6–7 случаев на 1000 новорожденных. Среди ранних репродуктивных потерь в I триместре ХА в разные сроки составляют от 50 до 70% случаев. Стоит учитывать и тот факт, что 30% коек в детских стационарах заняты детьми с наследственной патологией. Таким образом, актуальной и безусловно важной проблемой современной медицины является необходимость правильной и рационально организованной ранней диагностики врожденных, наследственных и многофакторных болезней. Решающая роль в этом принадлежит институтам медико-генетической службы, и в первую очередь тем ее подразделениям, которые обеспечивают пренатальную диагностику, позволяющую не только установить диагноз еще до рождения, но и предотвратить появление на свет детей с тяжелыми, нерепарируемыми пороками развития, с социально значимыми смертельными генными и хромосомными болезнями.

Пренатальная диагностика (ПД) наследственных и врожденных болезней – сравнительно новое направление медицинской генетики, возникшее в 80-х годах XX века и совмещившее сферы интересов таких наук, как акушерство, гинекология, неонатология, медицинская генетика, патофизиология, биохимия, цитогенетика, молекулярная биология. Ранее пренатальная генетическая консультация ограничивалась только определением генетического риска, выраженного в процентах, что не позволяло семьям высокого риска решиться на деторождение. С помощью цитогенетического и молекулярного анализов, ультразвукового и биохимического скринингов и совершенствования техник инвазивных процедур, ПД стала реальной для сотен наследственных заболеваний и

врожденных пороков развития.

Предметом (объектом) научного изучения ПД является зародыш человека на разных этапах внутриутробного развития. Человеческий зародыш сегодня доступен для самых разнообразных исследований и диагностики практически на любой стадии развития. Методы, применяемые в ПД, можно разделить на не прямые, когда объектом исследования является беременная женщина, и прямые, когда исследуется сам плод. Последние могут быть инвазивными (оперативными) и неинвазивными.

Следует отметить, что основное назначение непрямых методов – отбор женщин групп высокого риска для дальнейшего углубленного наблюдения. Наряду с бактериологическими исследованиями на скрытые инфекции и акушерско-гинекологическим осмотром важная роль принадлежит медико-генетическому консультированию. При этом уже на уровне женских консультаций женщина может получить информацию о том, относится она или нет к группам высокого риска рождения больного ребенка.

Основные показания для направления беременной на ПД во всем мире примерно одинаковы. Они включают: 1) возраст женщины старше 35 лет; 2) наличие не менее двух самопроизвольных выкидышей (абортов) на ранних сроках беременности; 3) наличие в семье ребенка или плода от предыдущей беременности с болезнью Дауна, другими хромосомными болезнями, с множественными врожденными пороками, семейное носительство хромосомных перестроек; 4) многие моногенные заболевания, ранее диагностированные в семье или у ближайших родственников; 5) применение перед и на ранних сроках беременности ряда фармакологических препаратов; 6) перенесенные вирусные инфекции (гепатит, краснуха, токсоплазмоз и др.); 7) облучение когонибудь из супругов до зачатия.

По мнению ведущего английского генетика Peter S. Harper, критериями для проведения обязательной ПД являются следующие положения:

- ❖ заболевание достаточно тяже-

лое и является основанием для прерывания беременности;

- ❖ лечение отсутствует или малоэффективно;
- ❖ семья согласна прервать беременность, если у плода подтвердится диагноз;
- ❖ имеются надежные лабораторные тесты для точной ПД заболевания;
- ❖ имеется высокий генетический риск при данной беременности.

Во всех случаях медико-генетическое консультирование проводится до проведения инвазивной процедуры.

В настоящее время проблема надежной цитогенетической диагностики плода человека практически на любом сроке беременности успешно решена. Важно помнить, что число хромосомных нарушений, выявляемых на ранних сроках беременности (первый триместр), как правило, существенно выше, чем во втором. Методически наиболее удобными для диагностики хромосомных болезней у плода являются 10–12-я недели беременности, когда в случае необходимости возможно проведение медицинского аборта. Хромосомные препараты из ворсин хориона (плаценты) прямым методом готовят до 19–20-й недель беременности, а на более поздних сроках предпочитают их получать из культивируемых лимфоцитов пуповинной крови. Карiotипирование культивированных клеток амниотической жидкости возможно на 13–21-й неделях беременности.

Важной проблемой является ПД пола ребенка, так как четверть от числа детей с генетическими отклонениями больны сцепленными с полом генетическими заболеваниями. Известно более 300 наследственных заболеваний и признаков, сцепленных с полом. К заболеваниям, сцепленным с полом, относятся:

- ❖ гемофилия А и В;
- ❖ различные формы умственной отсталости, сцепленные с X хромосомой, например, синдром Мартина-Белла, прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера;



- ❖ нефрогенный несахарный диабет;
- ❖ некоторые формы гидроцефалии;
- ❖ X-сцепленная глухота и др.

Половая принадлежность человека на уровне генотипа определяется парой так называемых половых хромосом. Медицинским показанием к определению пола плода на ранних сроках беременности является наличие семейного анамнеза по генетическим заболеваниям, сцепленным с полом. В остальных случаях исследование может проводиться по желанию родителей. Выяснение пола плода в первом – начале второго триместра может предотвратить случаи рождения больных детей в семьях с отягощенной наследственностью. Возможно прерывание беременности по медицинским показаниям при наличии у родителей носительства генов заболеваний, сцепленных с полом. Также врачу важно знать пол плода для принятия решения о возможности гормональной терапии беременной при гиперандрогении надпочечникового генеза (врожденная дисплазия коры надпочечников).

Основным методом пренатального установления пола сейчас является ультразвуковая диагностика, однако данный метод не всегда корректен и часто субъективен. С 20-й недели беременности можно определить пол плода путем кордоцентеза с 99% точностью, но данная процедура связана с большим количеством осложнений как для матери, так и для плода (плодово-материнское кровотечение, брадикардия, кровотечение из вены пуповины, хориоамнионит, перинатальная гибель плода и т.д.), так как является инвазивной процедурой с частотой осложнений 0,1–40%. Риск самопроизвольного прерывания беременности при этих мероприятиях составляет 2–3%.

По обобщенным мировым данным, эффективность ПД хромосомных болезней в среднем составляет 5%, причем более половины всех хромосомных нарушений приходится на избыток хромосомы 21 – болезнь Дауна. Поэтому пренатальный скрининг хромосомной патологии многие часто воспринимают только

как метод для выявления плодов с синдромом Дауна. Такое понимание не совсем верно. С одной стороны, трисомия по 21-й хромосоме является наиболее изученной и наиболее часто встречающейся (1 случай на 700–800 новорожденных) хромосомной патологией. С другой стороны, понятие «пренатальный скрининг» не сводится исключительно к выявлению синдрома Дауна. Он позволяет определить значительное количество плодов с синдромами Патау (трисомия 13), Эдвардса (трисомия 18), Тернера (45, X), триплоидией, некоторыми другими хромосомными и широкого спектра генными аномалиями, врожденными пороками развития внутренних органов плода. При этом эффективность ПД синдрома Дауна является маркером качества проведения пренатального скрининга в целом.

В 60–70-х годах прошлого века основополагающим в скрининге на наличие ХА у плода был возраст матери (чувствительность такого подхода 30% с ложноположительными результатами около 15% случаев), а в 80-х – биохимическое исследование крови беременной и детальное ультразвуковое исследование (УЗИ) во II триместре (чувствительность 55–65% при ложноположительных результатах около 5% случаев). В 90-х годах при проведении скрининга основное внимание переместилось на I триместр, когда стало ясно, что большинство плодов с основными ХА можно идентифицировать путем комбинированной оценки возраста матери, толщины воротникового пространства (ТВП) у плода, свободной  $\beta$  фракции хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (РАРР-А). В течение последних 10 лет были описаны несколько дополнительных УЗ-маркеров, определяемых в I триместре и оцениваемых при безвыборочном пренатальном скрининге. Их учет повышает частоту выявления анеуплоидий и снижает уровень ложноположительных результатов.

Хорошо известно, что на долю всех ПД, связанных с хромосомной патологией, приходится основная часть (около 80–85%) женщин групп

высокого риска, направляемых на ПД с применением инвазивных методов. Именно поэтому такое внимание уделяется разработке удобных, эффективных и надежных методов хромосомного (цитогенетического) анализа клеток плода. Для повышения чувствительности и уменьшения доли ложноположительных результатов происходит постоянный поиск новых методов ПД.

Несмотря на общепринятое мнение, что плацента образует барьер между матерью и плодом, это не так. Благодаря многочисленным научным исследованиям стало известно, что как целые клетки плода, так и внеклеточные фетальные ДНК проходят через плаценту и циркулируют в материнском кровотоке. Большинство последних научных исследований сосредоточены на бесклеточной ДНК плода в крови матери. Их биологический источник и потенциальная функция остаются неопределенными. ДНК образуются путем апоптоза плацентарных клеток (трофобласта) и клеток плода и составляют примерно 3–6% от общих внеклеточных ДНК или cell-free DNA (cfDNA) в материнском кровотоке в начале и конце беременности соответственно (оставшиеся 94–97% составляют материнские в кДНК).

В отличие от внеклеточных материнских ДНК, циркулирующие внеклеточные фетальные ДНК или cell-free fetal DNA (cffDNA) состоят в основном из коротких фрагментов. ДНК плода можно обнаружить с четвертой недели беременности, когда начинает формироваться кровеносная система плода, хотя надежно только с седьмой недели. Концентрация его возрастает с увеличением гестационного возраста – от эквивалентных 16 фетальных геномов на миллилитр крови матери в первом триместре беременности до 80 в третьем триместре.

Именно открытие в 1998 г. циркуляции нуклеиновых кислот плода в материнской крови послужило основой для развития неинвазивной пренатальной диагностики. Так, в последние 4–5 лет дополнительным инструментом пренатального скрининга ХА и своеобразным проры-

вом стал метод неинвазивного ПД/тестирования (non-invasive prenatal diagnosis/testing [NIPD/NIPT]) с использованием свободной внеклеточной ДНК плода (cffDNA), присутствующей в крови матери.

Неинвазивная ПД с использованием внеклеточной фетальной ДНК в крови матери уже зарекомендовала себя как наиболее эффективный метод скрининга трисомии 21. По подсчетам К.Н. Nicolaides, применение «рутинного скрининга» (NIPT вместо комбинированного скрининга) позволило бы повысить чувствительность теста до 99% для трисомии 21, трисомии 18 и до 96% для трисомии 13 с необходимостью применения инвазивной ПД у 1% женщин в популяции. В то же время модель контингентного скрининга при практически аналогичной чувствительности к указанным трисомиям позволяет снизить уровень инвазивных вмешательств до 0,8%, что существенно в масштабах популяции. Одно из последних исследований в этой области проведено группой специалистов под руководством D. Bianchi (США). В мультицентровом исследовании приняли участие 2042 женщины, которые параллельно проходили классический скрининг в I и II триместрах и NIPT на трисомии 21 и 18. При проведении исследований на трисомии 21 в I и II триместрах ложноположительный результат был получен в 4 случаях при использовании NIPT, тогда как при общепринятом скрининге – в 51 случае. Аналогичные результаты получены и для трисомии 18.

Наиболее эффективной мерой профилактики наследственных заболеваний является выявление гетерозиготных носителей мутаций, так как при этом удается предотвратить рождение первого больного ребенка в семьях высокого риска. Родственники больного с большой вероятностью могут быть гетерозиготными носителями мутантных аллелей, поэтому они подлежат обследованию в первую очередь. При X-сцепленных болезнях это касается, в первую очередь, родственников по женской линии – дочерей, сестер родителей и самого пробанда. Для них диагностика особенно важна, так как

вероятность рождения больных сыновей в потомстве носительниц мутации очень велика и не зависит от генотипов супругов. При ауто-сомно-рецессивных заболеваниях половина sibсов родителей и две трети здоровых sibсов больного будут гетерозиготными носителями мутации. Поэтому в тех семьях, где принципиально возможна молекулярная идентификация мутантных аллелей, необходимо обследовать максимальное число родственников больного пробанда для выявления гетерозиготных носителей. Всем этим лицам (семьям) при планировании беременности должно быть рекомендовано пренатальное медико-генетическое консультирование.

Пренатальные молекулярные, цитогенетические и биохимические диагностические исследования могут дать следующие результаты:

- ❖ Плод будет болен тяжелым заболеванием – рекомендуется прерывание беременности.
- ❖ У плода исключена патология, в отношении которой проводилась диагностика – беременность пролонгируется.
- ❖ При исключении патологии, в отношении которой проводилось основное обследование, обнаружены случайные находки, свидетельствующие о наличии другой патологии плода.

Установлены неоднозначные данные (сбалансированные перестройки *de novo*, мозаичные варианты, новые генные мутации и т.д.) – часто проводятся дальнейшие или дополнительные пренатальные исследования (на имеющемся образце или проводится дополнительная инвазивная процедура, чаще всего кордоцентез).

При установленных ВПР или МВПР хромосомные заболевания исключены – требуется пренатальный консилиум, включающий консультации акушера-гинеколога, генетика и детского хирурга для определения возможности (целесообразности) продолжения беременности, риска моногенной патологии и решения вопроса о возможности коррекции пороков.

Высокий риск конкретного забо-

левания удалось несколько снизить, но вероятность заболевания осталась значительной.

Все неоднозначные результаты требуют серьезной помощи семье в принятии какого-либо решения. Значимым является и срок беременности при решении вопроса о прерывании в случае поражения плода. Диагностика в I триместре допускает более строгие подходы.

Важно информировать семью, что обнаружение некоторых ВПР и пренатальное установление диагноза при современных возможностях медицины еще не являются обязательным поводом для прерывания беременности. Установленный диагноз и соответствующие особенности пренатального развития плода являются значимыми для определения тактики ведения родов и необходимости высокоспециализированной медицинской помощи новорожденному в первые дни и даже часы жизни.

Несмотря на обнадеживающие результаты, в профессиональных сообществах нет единого мнения относительно возможности использования технологии NIPT для скрининга беременных. Так, специалисты Королевского общества акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG) полагают, что в настоящее время NIPT должна стать первичным звеном скрининга хромосомных аномалий во время беременности.

ПД в мировой практике стала применяться все чаще, и ее возможности быстро расширяются. Благодаря ПД клиническая медицинская генетика перешла от вероятностных прогнозов к реальной помощи семье. Стоит отметить, что до недавнего времени высокоэффективная неинвазивная пренатальная диагностика в Казахстане не проводилась.

В октябре в Алматы при организационной поддержке Центра молекулярной медицины состоялся семинар «Неинвазивная диагностика хромосомной патологии плода. Тест Панорама» с участием ведущих врачей-генетиков, акушеров-гинекологов, специалистов лабораторий со всех областей Казахстана. Тест Панорама – это неинвазивный прена-



тальный NIPT скрининговый тест, изобретенный и разработанный компанией Natera, США, который уникально отличает ДНК матери и плода. Тест проводится с 9 недели беременности и позволяет определить индивидуальную степень риска подверженности будущего ребенка таким генетическим заболеваниям как синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау, синдром Тернера и др. Также тест Панорама максимально точно определяет пол ребенка, что позволяет оптимизировать ведение беременных женщин с риском рождения детей с забо-

леваниями, сцепленными с полом. Официальным дилером компании Natera, США с неинвазивным пренатальным тестом Панорама является Центр молекулярной медицины.

Таким образом, генетическое консультирование необходимо для обеспечения отдельных лиц и семей информацией о характере, типе наследования и значении генетических расстройств для способствования принятия ими информированных медицинских и личных решений. Никто не застрахован от проблем генетического характера. Медико-генетическое заключение о вероятности

иметь здоровых детей и рисках патологии должны иметь те, кто сами имеют особенности кариотипа (сбалансированные транслокации, аномалии половых хромосом и пр.), а также те лица, у которых установлен диагноз моногенного заболевания или определено носительство мутаций. Применение современных скрининговых неинвазивных пренатальных тестов открывает дополнительные возможности в диагностике наследственных заболеваний, врожденных пороков развития и уточнении «генов предрасположенности» ко многим мультифакторным заболеваниям. ■

### Список литературы

1. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study / R. Dhallan, X. Guo, S. Emche et al. // *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 474–481.
2. A prospective analysis of cell-free fetal DNA concentration in maternal plasma as an indicator for adverse pregnancy outcome / M. Bauer, G. Hutterer, M. Eder et al. // *Prenat. Diagn.* 2006. Vol. 26. P. 831–836.
3. Cowans N.J., Stamatopoulou A., Spencer K. First trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies // *Prenat. Diagn.* 2010. V. 30 (5). P. 449–453.
4. Eichenlaub-Ritter U. Genetics of oocyte aging // *Maturitas*. 1998. V. 30 (2). P. 143–169.
5. M. Agathokleous et al. Meta-analysis of second trimester markers for trisomy 21 // *Ultrasound in Obstetrics Gynecology*, 2013 (41). P. 247–261.
6. Park S.J., Jung E.H., Ryu R.S. et al. The clinical application of array CGH for the detection of chromosomal defects in 20,126 unselected newborns // *Mol. Cytogenet.* 2013. Vol. 6. P. 21.
7. Szabo J., Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in first trimester // *The Lancet*. 1990. Vol. 2. P. 1133.
8. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // *Curr. Genomics*. 2010. №11 (6). P. 440–6.
9. Веропотвелян Н.П. Современные возможности и перспективы неинвазивной пренатальной диагностики / Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй // *Пренатальная диагностика*. М.: Реальное Время, 2013. Т. 12, №1. С. 16–23.
10. Веропотвелян Н.П. Эволюция пренатального скрининга ХА: поиск оптимальной стратегии скрининга на современном этапе. Часть 2 // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. №7 (47). 2011. С. 11–17.
11. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Молекулярное кариотипирование: проблемы диагностики моногенных заболеваний без выявленных мутаций на примере синдромов аутистических расстройств (Синдром Ретта) // *Фундаментальные исследования*. 2014. №11–2. С. 324–328.
12. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // *Фундаментальные исследования*. 2013. №4 (2). С. 356–67.
13. Неинвазивная диагностика резус-фактора и пола плода по крови беременной / В.А. Мельников, А.Н. Маркелова, А.Н. Тороповский, О.В. Тюмина, С.В. Стулова // *Фундаментальные исследования*. 2011. №11, ч. 1. С. 72–74.
14. Перинатология. Настоящее и будущее / Г.М. Савельева // *Международный медицинский журнал*. 2003. Т. 9, №1. С. 72–76.
15. Снайдерс Р.Дж.М., Николаидес К.Х. Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода. Москва, 1997.
16. Султанаева З.М., Шарифутдинова Н.Х., Хуснутдинова Э.К. Отношение женского населения к методам генетических исследований и формам генетического просвещения // *Вестник РУДН*. Серия: Медицина. 2010. №3. С. 106–108.
17. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Жмырко Е.В., Скороходов Л.С., Беляков А.В., Викторов Д.А. Анализ показателей информативности наборов реагентов «ТЕСТ-SRY» и «ТЕСТ-RHD» при определении пола и резус-фактора плода // *Фундаментальные исследования*. 2014. №10–8. С. 1566–1571.
18. Туманова А.Л. Информационные факторы диагностики и прогнозирования заболеваемости населения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. №8–2. С. 264–267.
19. Турсунова Д.Т., Бахарев В.А., Каретникова Н.А., Стыгар А.М. Динамический контроль за состоянием плода с использованием неинвазивных методов пренатальной диагностики // *ДАН РТ*. 2011. №3. С. 240–246.
20. Федченко В.И., Гурьев С.О., Семенова Н.В. Неинвазивная пренатальная ПЦР диагностика пола // *Биомедицинская химия*, 2005, том: 51 (5), 527–535.
21. Хьюгет Дж., Вейл А. Цифровая ПЦР как новая технология и ее потенциальный вклад в молекулярную диагностику // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014. №11. С. 6–8.

# Психосоматические расстройства у новорожденных



**Окорочкова Е.В.**

Институт сферы обслуживания и предпринимательства, филиал ДГТУ, г. Шахты

**В статье рассматриваются психосоматические расстройства у новорожденных детей, которые встречаются не только в работе детских психологов, а также педиатров и других специалистов. Целью данной работы является психосоматические нарушения пищевого поведения у новорожденных – расстройства питания, отражающие трудности во взаимоотношениях между ребенком, матерью и другими членами семьи. Показано, что мать детей с младенческими коликами имеет повышенную тревожность. Основным методом лечения психосоматических нарушений пищевого поведения является семейная психотерапия, и снижение уровня тревожности матери, устранение нарушений в диаде «мать–дитя». Вместе с тем, такой взгляд не стал еще общепризнанным, а выделенные нарушения не опираются на строгие клинические критерии и имеют неопределенные временные рамки. К причинам таких нарушений питания относят недостаточный уход за младенцем со стороны матери, непонимание потребностей ребенка ухаживающими за ним лицами. Главное внимание уделяется практической деятельности психолога, работающего с семьями и новорожденными детьми.**

## **Актуальность**

Одними из распространенных расстройств, часто встречаемых специалистами, работающими с детьми, в частности, детскими психологами, а также педиатрами, являются психосоматические расстройства.

Проблема изучения психосоматических расстройств у детей в период новорожденности, ранняя психологическая диагностика и коррекционная работа являются областью исследования психологических наук, в частности перинатальной психологии, социальной психологии, психофизиологии. На сегодняшний день, поднятая проблема изучена наиболее широко с точки зрения физиологии, что касается отраслей психологи-

ческой науки, мы можем видеть лишь теоретические разработки и немногочисленные практические рекомендации по снижению психосоматических расстройств у новорожденных. Видя многоплановость этой проблемы, нам необходимо ее комплексно и системно изучить не только на индивидуально-психологическом, но и психолого-педагогическом и социально-психологическом уровнях.

Рассматривая эту тему, невозможно не отметить, что в нашей стране, несмотря на все усилия правительства, происходит снижение уровня рождаемости. Количество осложненных беременностей и родов растет, и как следствие – снижается уровень здоровья новорожденных детей. Можно назвать

причину такой ситуации – это нестабильная социально-экономическая ситуация, именно она неблагоприятно сказывается на психической сфере женщины и ее новорожденного ребенка. Отрицательные эмоции влекут за собой снижение качества здоровья матери, и, как следствие – ребенка.

Актуальность данной проблемы определяется недостаточным количеством сформулированных разного рода методических, методологических, практических подходов, а также средств и форм психологического воздействия на психику женщины в период беременности и ранний послеродовой период. Исходя из этого, возникла необходимость специального изучения особенностей психическо-



го состояния, влияющего на особенности эмоциональной сферы женщины, ее тревожность, а также необходимо определить уровень тревожности в период беременности и ранний послеродовой период.

Сведений о распространении психосоматических заболеваний в детской популяции крайне мало, есть мнение, что они имеют более широкое распространение, чем принято считать. В исследованиях С.Р. Болдырева (цит. по Исаеву Д.Н. 2000), проведенных на 403 детей в условиях стационара, 80,9% больных обнаруживали нервно-психические расстройства, 40% психогений либо были причиной заболеваний, либо утяжеляли их течение. По сведениям из того же источника 2/5 всех обратившихся к педиатру детей страдают ПСР [1].

В 1996 году Б. Любан-Плоцца с соавторами (1996) среди ПСР выделили психосоматические реакции и психосоматические заболевания. К психосоматическим реакциям были отнесены реакции, возникающие при воздействии стресса, которые проявлялись головокружением, тахикардией и отсутствием аппетита. К этой же группе расстройств относят психическую астению, спровоцированную соматическим состоянием и больничным режимом [2]. Клиническая картина последней проявляется повышенной утомляемостью, дневной сонливостью, адинамией, аффективной лабильностью, раздражительностью, вспыльчивостью, гиперестезией, ослаблением внимания и памяти, головной болью, шумом в ушах, вегетативными проявлениями [3].

В нашей работе мы остановимся на младенческом возрасте. Согласно классификации С.А. Кулакова, к психосоматическим расстройствам этого возраста относят колики третьего месяца жизни, метеоризм, срыгивание, анорексию грудного возраста, приступы нарушения дыхания, спастический плач, нарушение

сна, раннюю бронхиальную астму, внезапную смерть младенца [4, с. 286]. Все эти нарушения, имеющие отношение к системе пищеварения, сведены в МКБ-10 под одной рубрикой F98.2 – расстройства питания в младенчестве и детстве, кроме пикацизма, имеющего шифр F98.3, анорексии (F50) и переедание (F50.4).

Причины, вызывающие психосоматические нарушения, делятся на внешние по отношению к организму – экзогенные и внутренние – эндогенные. Инфекционные заболевания, различные интоксикации, разного рода травмы, в том числе и травматические повреждения мозга, опухоли, психогенные расстройства, соматогении относят к экзогенным болезнетворным агентам. Другие причины, которые будут связаны с наследственностью, конституциональными особенностями человека, возрастными сдвигами, называются эндогенными. Практическая психиатрия широко использует разделение этиологических факторов на экзогенные и эндогенные; именно по этиологическому принципу решающее значение имеет создание классификации психосоматических заболеваний.

В организме человека в ходе длительной эволюции сформировались ответные реакции, которые возникают на разнообразные воздействия окружающей среды. Если мы рассмотрим часть этих реакций с точки зрения выживания человеческого вида, то увидим, что они закрепились в обмене веществ, а также стали наследственной особенностью. В результате, форма ответа, которая была индивидуальна в прошлом, оказалась запрограммированной для последующих поколений. Таким образом, что было экзогенным для наших предков, для нас стало эндогенным. Мы видим, путь эволюции очень сложен, на протяжении его изменялись не только приспособительные реакции к среде обитания, но и сама среда. В ходе

длительной эволюции человек постоянно приспосабливал окружающую среду, таким образом, преобразовывая ее. Все преобразования изменяли и самого человека. Не всегда при встрече с вредоносным фактором возникает психосоматическое расстройство или возникает болезнь. Это можно увидеть на примере инфекционных заболеваний: не все люди, находящиеся в тесном контакте с инфекционными больными, склонны к заболеванию. Всегда имеются лица, нечувствительные или малочувствительные к инфекции. Для того чтобы неблагоприятное воздействие вызвало заболевание, необходимо определенное состояние организма. Исходя из этого, этиология (причина) болезни не может быть приравнена к самому этому благоприятному фактору.

Поэтому главное в работе практического психолога – умение собрать и проанализировать информацию о развитии ребенка, соответствии симптоматики его возрасту. Это и является показателем профессионализма психолога. Различные возрастные кризисные периоды сопровождаются психосоматическими расстройствами или их эквивалентами. Изучая историю жизни маленького пациента, необходимо учитывать большое количество информации.

Беременность накладывает отпечаток на течение будущих психосоматических расстройств. Поэтому не менее актуальной является информация не только о возрасте, состоянии здоровья и роде занятий родителей к моменту беременности, но и течение всего периода ожидания ребенка. Обязательно обращаем внимание не только на физическое, но и психологическое состояние матери в течение беременности, осложнения во время беременности. Не менее важными являются психологические показатели, такие как желательность беременности, а также эмоции родителей по поводу информации

о поле будущего ребенка. Помимо вышеперечисленных данных большое значение имеет наличие хронических заболеваний родителей, генетической предрасположенности к наследственным заболеваниям с обеих сторон, множественные пороки развития у других членов семьи, давность и характер предыдущей беременности, предшествующие беременности, их желательность, исход; наличие аборт, их мотивы, влияние на супружеские отношения родителей. Обращаем внимание на наличие каких-либо зависимостей у родителей, таких как табакокурение, алкоголизм, наркотическая или токсикоманическая зависимость, безудержная трата денег, на отношение в период беременности между родителями, а также с другими родственниками и членами семьи. Особое внимание уделяется родам: срочность, продолжительность, отклонения в процессе родов, вмешательства. Это очень важно для детей с психосоматическими расстройствами раннего возраста.

Следует также оценить эмоциональное состояние матери в этот промежуток времени («У меня были сложные отношения на работе, и я все время была в напряжении»). Именно в этот период женщина, находящаяся в ожидании ребенка, нуждается в психологическом сопровождении. Снижение тревожности в период беременности благоприятно отражается как на самой будущей маме, так и на новорожденном ребенке.

Исходя из этого, нами была разработана тренинговая программа «Комфортная беременность», которая помогала будущим мамам увеличивать адаптивность, обретать чувство защищенности, а также почувствовать внутреннее ощущение спокойствия и получить знание, как жить дальше, происходили позитивные изменения в отношениях со значимым человеком. Следствием всего этого было снижение тревожности и являлось

хорошей профилактикой психосоматических расстройств у новорожденного.

Продолжая работать с ребенком, имеющем психосоматические расстройства, учитываем информацию о развитии ребенка на каждом этапе его жизни и особенно уделяем внимание кризисным периодам.

В данной работе уделяется внимание психосоматической семье, тут мы используем данный термин неотделимо от ребенка. Хотелось бы представить понятие психосоматической семьи. Под этим понятием мы рассматриваем ту семью, в которой дети обретают психосоматические расстройства. Мы видим семейную систему, которая очень четко связана внутри себя, очень взаимозависима, а также очень замкнута на себе и изолирована от внешнего мира. В этой семье ведущими являются отношения по 3 направлениям:

**Связывание.** Это отношения внутри семьи, которые затормаживают развитие ребенка. Ребенок развивается только тогда, когда есть контакт с окружающим миром, а в такой семье нет такой возможности.

**Отторжение.** Эти отношения характеризуют такие фразы, как «Не путайся под ногами», «Не мешай маме», «У меня нет сейчас возможности разговаривать с тобой». Именно такое отношение неизбежно приводит к чувству одиночества, ребенок ощущает себя никому не нужным.

**Делегирование.** Такое воспитание характерно тем, что ребенка воспитывают таким образом, чтобы из него выросло то, что не удалось родителям. Родители реализовывают себя через ребенка. Они не осознают, что реальное существование ребенка не должно противоречить проекции родителей на него.

В психосоматической семье избегают конфликтов, их «задавливают». Если конфликты «прорываются», они разрушают отношения и все вокруг.

Целью своей работы, как практического психолога, считаю ре-

шающей и одной из важных работ с семьей для выздоровления ребенка. С решением проблем в семье уходят и психосоматические расстройства у детей. Поэтому в рамках предложенной ранее тренинговой программы женщинам предлагались индивидуальные консультации с психологом:

- ❖ при повышенной нервной возбудимости и неуравновешенности;
- ❖ при излишней тревожности перед родами и появлением малыша;
- ❖ научиться дыханию и поведению в родах;
- ❖ при семейных (в том числе сексуальных) проблемах;
- ❖ при сложностях на работе или с родственниками;
- ❖ для лучшего контакта с будущим малышом.

В исследовании хотелось бы остановиться более подробно на наиболее типичном психосоматическом расстройстве, связанном с младенческими коликами. Нами были проведены психологическое консультирование 20 семей с новорожденными детьми, у которых проявлялись признаки психосоматических расстройств, в частности, колики новорожденных.

Проведя работу с семьей, мы выявили, что мамы имели повышенную тревожность по разным причинам. Для этого использовался опросник Спилберга. Снижение тревожности мамы приводило к снятию психосоматических симптомов и устранению колик. Работа с мамой и ее семьей проводилась по следующей схеме:

Клинико-психологическая диагностика. (Первичное клинико-психотерапевтическое интервью).

Интервью проводится, прежде всего, с диагностической целью. Соответственно, оно подразумевает широкое применение вопросов. Цели первичного психотерапевтического интервью:

- ❖ изучение основных жалоб пациента;
- ❖ изучение личной истории пациента;



- ❖ концептуализация случая и формирование соответствующих терапевтических задач.

Мультимодальный подход Оудсхорна.

При использовании этого подхода любую проблему можно представить в виде «слоеного пирога» из шести уровней. Каждый уровень отражает соответствующие биопсихосоциальные теории, которые служат для выдвижения частных гипотез и подбора психотерапевтических вмешательств:

Уровень 1. Проблема с внешним социальным окружением.

Уровень 2. Проблемы в семье.

Уровень 3. Когнитивные и поведенческие проблемы.

Уровень 4. Эмоциональные конфликты.

Уровень 5. Нарушение развития и личностные расстройства.

Уровень 6. Биологические нарушения.

- ❖ Планирование терапии.
- ❖ Арт-анализ и арт-терапия.
- ❖ Символ драма.
- ❖ Гештальт-терапия.
- ❖ Релаксации и медитации.
- ❖ Когнитивно-поведенческая терапия.

Общеизвестный факт, что ребенок, проживая первые месяцы жизни, испытывает потребности, находясь в циклическом состоянии, т.е. происходит чередование напряжения и удовлетворения. В психосоматической семье мать не может обеспечить удовлетворения, поэтому нестабильны сами ее реакции на ребенка. У такого ребенка не будет стабильности в дифференциации внутреннего и внешнего. Его идентичность не

имеет достаточной основы для его развития.

Исходя из этого можно сделать вывод: базовое доверие у ребенка возникает только тогда, когда мать в полной мере удовлетворяет своего ребенка, и как, следствие, возникает чувство базового доверия, но при этом доверие к своему телу остается несформированным. Что же происходит с ребенком на ранних стадиях развития? Происходит опора на мать, что является вспомогательным Эго.

Несформированные границы телесного «Я» помогают ему формировать Эго. В результате этого ребенок обретает нарциссический дефицит. Возникают проблемы психологического характера: недостаточная уверенность, и несформированное чувство безопасности. Окружающая среда становится опасной для него. Коммуникации ребенка с матерью появляются через неудовлетворенную физиологическую потребность, далее может появиться симптом, и что более опасно для него – болезнь. К чему приводит болезнь? Она является радикальным средством получения любви, а также нарциссической подпиткой. Таким образом, ощутить собственное «Я» ребенок может, но только если возникает психосоматическое заболевание.

Дефицит идентичности ощущается с особой остротой, появляется ситуация потери объекта.

Весь процесс можно увидеть на стадии сепарации или индивидуации (диадных отношений).

Следующая подфаза практики – в которой начинает проявляться первый негативизм. Он

дает возможность отрицать, связывать аффекты со словами. В поведении матери мы наблюдаем то, что отрицание ребенком окружающей действительности приводит ее к агрессивному поведению, она сильно злится, когда слышит «нет».

У ребенка возникает автономия в ответ на появляющийся страх материнской агрессии. Возникает страх идентификации себя с агрессором, чтобы у матери не вызвать агрессию еще более мощную. В это время ребенок может чувствовать поддержку матери, но только в проявлении контроля.

Он не получает свободы, ребенок без материнского контроля существовать не может, идентичность личности не развивается и как результат возникает симбиотический комплекс.

Если в нормальных условиях мать и ребенок выходят одновременно из симбиотического состояния, то психосоматическая мать выходит из симбиоза первой. Мать все время диктует ребенку, каким он должен быть, потому что не знает, какая она сама. Она наносит ему травму, «подталкивая», таким образом, ребенка к разлуке. Мать заставляет жить его так, как будто идентичность сформирована, чего на самом деле нет.

Подводя итог данной работы, мы убеждаемся в том, что психогенная мать является причиной многих психосоматических проблем у ребенка.

Таким образом, работая с психосоматическим расстройством у ребенка, мы в первую очередь вовлекаем мать как главный источник расстройств ребенка. ■

#### Список литературы

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях. // Психиатрия. Издательство: Медицина 2002. 300 с.
2. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей: руководство для врачей. СПб: Питер, 2000. 512 с.
3. Любан-Плоца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматический больной на приеме у врача. СПб., 1996. 255 с.
4. Кулаков С.А. Практикум по психотерапии психосоматических расстройств. СПб: Речь, 2007. 294 с.

# Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»\*



\* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: [www.chil.kz](http://www.chil.kz)



# Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей



Новикова В.И.<sup>1</sup>, Новиков П.Д.<sup>1</sup>, Титова Н.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск

<sup>2</sup> ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

**Проведен анализ роли аллергических реакций в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Показана гетерогенность этих реакций, формирующих разные фенотипы астмы. На примере аллергии к грибковым аллергенам приведены данные о IgE-зависимых и IgE-независимых аллергических реакциях. На грибковые аллергены у больных атопической астмой легкой и средней степени тяжести выявлены 7 различных вариантов иммунозависимых аллергических реакций как с наличием IgE-антител в крови, так и при их отсутствии с участием антител других изотипов и/или сенсибилизации гранулоцитов и лимфоцитов. Сделан вывод, что атопическая астма у детей может реализовываться без IgE-зависимого механизма.**

В докладах GINA и в последнем консенсусе по бронхиальной астме у детей [1] утверждается воспалительная природа БА, и этим обосновывается противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами. При этом БА рассматривается как однородное заболевание без учета присущей ей гетерогенности механизмов, фенотипов и эндотипов. Основой воспаления при аллергической астме служит гиперреактивность дыхательных путей на аллергены и соответственно аллергическое воспаление, механизмы которого отличаются от неспецифического, предшествующая заболеванию, подавление которой любыми средствами предупреждает развитие БА. По определению Д.К. Новикова [2]: «БА – гетерогенное хроническое рецидивирующее заболевание дыхательных путей, клинически проявляющееся приступами удушья, основой которых служит обратимая обструкция бронхов, развивающаяся из-за их повышенной аллергической и неаллергической гиперчувствительности и гиперреактивности на аллергены и неспецифические факторы, которые индуцируют бронхоспазм, гиперсекрецию и отек слизи-

стой оболочки бронхов». В данном определении заболевания подчеркивается конкретный характер нарушений функции дыхательных путей: их обратимая обструкция, в наиболее выраженной форме являющаяся причиной основного клинического признака – удушья. Указывается на главную причину этой обструкции – гиперреактивность бронхального дерева на аллергены или неспецифические провоцирующие факторы, реализующие ее соответственно специфическим аллергическим или неспецифическим псевдоаллергическим путями.

Разнообразие аллергиков и индукторов обуславливает гетерогенность механизмов астмы, в связи с чем у детей выделяют фенотипы БА: аллергическая астма, вирусиндуцированная, вызванная физической нагрузкой, неспецифическая [1].

Хроническое персистирующее воспаление наблюдается и при других легочных и нелегочных заболеваниях, но причины, механизм его различаются. Несмотря на универсальность основополагающих механизмов, воспаление в каждом конкретном случае уникально по своим

проявлениям [3]. Это зависит от генотипических особенностей больного и вида индуктора воспаления или аллергена. Основой аллергической астмы служит аллергическое воспаление, отличающееся от других его вариантов тем, что включает специфические механизмы адаптивного иммунитета [4].

## Аллергия и IgE-зависимые реакции при астме

Принято считать, что основной формой БА у детей является атопическая, обусловленная IgE-опосредованными механизмами. Так, на уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40% больных БА как детей, так и взрослых [4], по другим данным, у 90% детей имеет место атопическая форма БА [5].

Ведущее значение в ее развитии занимает немедленный, реактинзависимый тип аллергических реакций, связанный с выработкой IgE-антител, что приводит к появлению реакций гиперчувствительности I типа. Однако отмечается, что наряду с IgE-антителами в аллергических реакциях I типа могут участвовать

IgG4-антитела и при таком варианте иммунного ответа часто поражаются альвеолы легких [2].

Неатопическую форму астмы имеют 20–30% детей, и эта форма астмы, как правило, протекает более тяжело [6].

Согласно концепциям патогенеза БА [1, 5] в ее развитии участвуют специфические (иммунные, IgE-опосредованные) и неспецифические механизмы, которые кодируются генетически, что приводит к образованию различных конституциональных типов людей – атопического типа (имеющих гены, кодирующие в основном специфические механизмы или специфические и неспецифические) и псевдоатопического (с преимущественным наличием неспецифических механизмов). Варибельность клинико-патогенетических вариантов атопических заболеваний объясняется тем, что гены, кодирующие признаки атопии, располагаются на разных хромосомах и передаются по наследству независимо друг от друга [5, 6].

В настоящее время известно, что за регуляцию синтеза IgE ответственны субпопуляции Тх-клеток, выделяющих специфические цитокины, влияющие на В-клетки продуценты антител. Получены убедительные данные, что при БА имеет место дисбаланс в системе Т-хелперов – преобладание Т-хелперов 2-го типа и относительное снижение активности Т-хелперов 1-го типа. Цитокины, в частности гамма-интерферон, индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2 клеток [6, 7].

Th2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, которые участвуют в развитии аллергического воспаления. ИЛ-4 и ИЛ-13 обладают способностью переключать В-клетки на синтез IgE. ИЛ-4 считается одним из центральных цитокинов аллергического ответа, так как играет главную роль в синтезе IgE. Между уровнем ИЛ-4 и IgE нашли положительную корреляционную взаимосвязь. Антагонистом ИЛ-4 является гамма-интерферон [7, 8].

ИЛ-10, ИЛ-13 вместе с ИЛ-4 ингибируют образование Th1 лимфоцитов. ИЛ-5 играет ведущую роль в

регуляции функциональной активности эозинофилов, уровень его экспрессии коррелирует с маркерами активации как Т-лимфоцитов, так и эозинофилов [8].

Вариант иммунного ответа с преимущественным развитием Th1 или Th2 во многом зависит от генетических факторов, характера антигена, интенсивности взаимодействия антигена с Т-клеточным рецептором. Иммунный ответ на аллергены не ограничен образованием IgE, а также связан и с другими классами иммуноглобулинов [9].

Поскольку продукция IgE и эозинофильные реакции контролируются цитокинами, относящимися к Th2-типа, то ясно, что такой характер ответа должен предопределяться уже в раннем периоде жизни у детей, у которых в последующем развивается БА. Наследственные и средовые факторы, усиливающие INF-гамма – ответ в течение первых лет жизни, могут предотвращать развитие ранней сенсибилизации и снизить вероятность развития БА [2, 5].

Несмотря на признание атопического механизма как ведущего в формировании БА у детей, у части детей не выявлено четких доказательств атопии [9, 10]. У них не обнаруживаются признаки атопии (нормальный общий IgE, отрицательные кожные пробы, неотягощенная наследственность, отсутствие поражения кожи в возрасте до года и др.), в то время как диагноз БА у них не вызывает сомнения.

Согласно определению Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ), понятие атопии следует рассматривать как наследственную предрасположенность к выработке IgE-антител на низкие дозы аллергенов и развитие таких типичных симптомов, как астма, риноконъюнктивит, атопический дерматит (экзема) [11].

Астма в детском возрасте не является однородным заболеванием. Проведенное длительное исследование, начатое в 1980-е годы, свидетельствует о наличии различных фенотипов «wheezing» (свистящего дыхания), а, следовательно, и астмы [12].

В работах некоторых авторов предлагается выделять два вида им-

мунного ответа по IgE-зависимому типу: атопический (выработка специфических IgE на низкие дозы сразу многих аллергенов), обычно развивающийся в раннем детстве, проявляющийся симптомами астмы, экземы, риноконъюнктивита и неатопический IgE-ответ, требующий сильных антигенных стимулов, т.е. чтобы «неатопик» стал сенсибилизированным «аллергиком», требуется более высокий и/или длительный контакт с аллергеном, чем для атопиков. Этот неатопический IgE-ответ приводит к образованию IgE-антител в том же количестве, как и при «классическом» атопическом IgE-ответе, а иногда даже выше. Такой неатопический IgE-ответ развивается, как правило, на небольшой круг аллергенов и встречается у детей в более старшем возрасте без семейной предрасположенности [13].

Вопрос о том, может ли развиваться атопия у детей без IgE-антител, остается открытым. Однако младенческая экзема – пример атопии, которая может быть и без IgE, которые у детей раннего возраста нередко отсутствуют.

#### *Реакции поздней клеточной фазы атопии при бронхиальной астме являются продолжением развития ее патохимической фазы.*

В последние годы классическая схема аллергических реакций дополнена представлением о поздней или отсроченной ее фазе, которая характеризуется неспецифическим и специфическим вовлечением в реакцию эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. При позднем ответе роль специфических аллергенов нередко отходит на второй план, в формировании гиперреактивности бронхов участвует весь комплекс взаимодействующих друг с другом клеток – в основном состоящий из нейтрофилов, эозинофилов, Т- и В-клеток, моноцитов и макрофагов [2].

Поздняя воспалительная реакция вызвана индуцированным синтезом и секрецией активированными тучными клетками лейкотриенов, хемокинов и цитокинов. Эти медиаторы ответственны за рекрутирование Th2, эозинофилов, нейтрофилов и других лейкоцитов в очаг аллергиче-



ского воспаления. Показано участие провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, TNF $\alpha$ , ИЛ-6, GM-CSF, хемокинов, продуцируемых мобилизованными в очаг моноцитами. Многие хемокины опосредуют не только хемотаксис клеток, но и секрецию гистамина и лейкотриенов базофилами. В очаге аллергического воспаления накапливаются цитокины Th2: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-3. В воспалительном инфильтрате преобладают эозинофилы и Th2 [14].

При бронхиальной астме эозинофилы обнаруживаются в большом количестве как в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так и в биопсийном и аутопсийном материалах. При обострении заболевания наблюдается активация эозинофилов и повышенная секреция ими медиаторов. В специфических эозинофильных гранулах находятся четыре различных катионных белка: основной белок – MBP (токсичен для гелиминтов и опухолевых клеток, активирует тучные клетки, нейтрализует гепарин), эозинофильный катионный протеин – ECP, эозинофильный нейротоксин-EDN [4].

Эозинофилы могут специфично взаимодействовать с аллергеном. У больных с эозинофилией по сравнению со здоровыми донорами число Fc $\epsilon$ RII повышено на эозинофилах низкой и нормальной плотности. Связывание аллергена молекулой IgE, ассоциированной с эозинофилом, приводит к высвобождению эозинофильной пероксидазы и продукции тромбоцит-активирующего фактора. Эозинофилы человека также способны связывать мономерный и секреторный IgA, что было подтверждено при использовании иммунофлюоресцентного анализа на эозинофилах крови здоровых и больных аллергией. Через этот IgA они тоже могут взаимодействовать с аллергеном [2].

Нейтрофильный лейкоцит является первой эффекторной клеткой, появляющейся в жидкости бронхоальвеолярного лаважа после введения аллергена, а другие эффекторные клетки воспаления появляются позже и характеризуют позднюю фазу ответа [14]. У больных со слабой выраженностью заболевания и не-

продолжительным сроком течения в слизистой оболочке содержится мало нейтрофилов, а с увеличением тяжести БА и длительности заболевания их количество повышается, что может быть связано как с поздней стадией патологического процесса, так и с наличием инфекции дыхательных путей. У атопиков на нейтрофилах имеются рецепторы (Mac-2/e и Fc $\epsilon$ RI) для IgE, а также высокоаффинные Fc $\gamma$  для IgG, которые, связывая IgE- и IgG-антитела, обеспечивают специфическое взаимодействие нейтрофилов с аллергенами с последующей дегрануляцией [15, 16].

### Аллергические IgE-независимые реакции при бронхиальной астме

#### Цитотоксические и иммунокомплексные реакции при бронхиальной астме

Эти реакции опосредованы IgG или IgM-антителами к антигенам клеточной поверхности и внеклеточного матрикса. Так как антитела взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты остаются свободными и активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень. Аллергенами могут быть лекарственные препараты, пищевые добавки, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены [2].

Помимо комплементзависимых реакций, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лейкоциты, которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Взаимодействие эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, киллерных клеток) посредством своих Fc-рецепторов с фиксированными на клетках антителами, а затем с аллергенами приводит к продукции ими больших количеств цитокинов-медиаторов, выполняющих важную роль в процессе воспаления.

При вдыхании экзогенных антигенов иммунные комплексы могут образовываться в легких. Такие реак-

ции могут наблюдаться после повторного вдыхания антигенов грибкового происхождения или миграции личинок паразитов. Антитела к таким антигенам относятся преимущественно к классу IgG, а не IgE. Когда антиген поступает в организм аэрогенным путем, в альвеолах образуются локальные иммунные комплексы, что приводит к развитию воспаления. У некоторых детей клинические и лабораторные данные (аллергическая пневмония, динамика содержания иммуноглобулинов, повышенные уровни циркулирующих иммунных комплексов) свидетельствуют об участии иммунокомплексных реакций [9, 11].

#### Роль антител различных изотипов при астме

Наряду с обычным немедленным IgE-зависимым механизмом основной приступа удушья при БА могут быть отсроченные (поздние) IgG-опосредованные аллергические реакции, развивающиеся через 4–12 ч. после контакта с аллергеном [4].

Известно, что аллергические реакции немедленного типа могут быть связаны не только с IgE, но и с IgG<sub>4</sub>-ответом, т.к. обнаружены IgG<sub>4</sub>-антитела против многих аллергенов, хотя существует точка зрения, что их роль в развитии аллергических реакций незначительна [16].

Развитие БА обусловлено не только IgE, но и IgG-антителами [17]. Уровни IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> антител к клещам выше у детей, имеющих положительные кожные тесты и IgE-антитела в сыворотке крови. Также была найдена высокая корреляция между IgE и IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> антителами к аллергенам клещей [16].

Сделан вывод о том, что в начальный период бронхоконстрикции следующими за контактом с аллергеном вовлекаются не только тучные клетки или IgE-зависимые реакции, но и IgG-зависимые реакции.

Обнаружена значительная взаимосвязь между наличием антигенспецифичного IgA в бронхоальвеолярной жидкости и специфическими IgE- и IgA-антителами в сыворотке крови, а также отмечена возможность их независимого вовлечения в патогенез реакций поздней фазы [18].

IgA-антитела к аллергену домашней пыли были найдены нами [9] в сыворотке крови у 35,7% (39) детей из 109. У 15 из 39 (38,4%) детей с наличием IgA-антител к домашней пыли выявлялись и положительные кожные пробы к этому аллергену, причем у 12 детей были и IgE-антитела в сыворотке крови, К D. pteronyssinus антитела IgA выявлены у 27,5% (30) детей из 109. У 11 из 30 (36,6%) детей имелись IgA антитела и положительные кожные пробы IgG<sub>4</sub>-антитела в сыворотке крови, к аллергену домашней пыли выявлялись у 39,4% больных детей с БА из 109, причем у 39,5% (17) из этих детей имелись и IgE-антитела к домашней пыли ( $r=+0,5607$ ,  $p<0,05$ ). При положительных кожных пробах IgG<sub>4</sub>-антитела были найдены у 22 из 43 детей (51,1%) [9].

**Повышенная чувствительность замедленного типа в патогенезе бронхиальной астмы**

Контакт sensibilizированного Т-лимфоцита с антигеном приводит в итоге к синтезу Т-интерлейкинов и других цитокинов: ФНО $\beta$  (лимфотоксина), хемотаксического фактора,  $\gamma$ -интерферона, фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. Выделение цитокинов может привести также к пролиферации и дифференцировке клеток-киллеров, которые разрушают клетки эпителия, модифицированные гаптенем. В месте воспаления развивается мононуклеарная инфильтрация, которая затем дополняется полиморфноядерной, формируется гранулема. Все события от взаимодействия Т-клеток с антигеном до

образования клеточного инфильтрата протекают за 24–72 часа. Реакции замедленного типа наблюдаются в процессе формирования мононуклеарных инфильтратов, индуцированных в различных органах и тканях, особенно в случаях затяжного и хронического течения процесса [2, 11].

Лимфоцитарная sensibilizация в тесте специфической стимуляции экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (CD25) аллергеном домашней пыли обнаружена нами у 22,9% (25) детей из 109. Данные sensibilizации лимфоцитов совпали с положительными кожными пробами у 8 из 25 детей (32%). К D. pteronyssinus лимфоцитарная sensibilizация была выявлена у 16% (17) детей из 109. 11 из этих 17 детей (64,7%) имели sensibilizацию лимфоцитов и положительные кожные пробы, причем у 6 детей – при отсутствии IgE-антител [9].

Таким образом, в формировании обратимой обструкции бронхов и персистенции аллергического воспаления Т-лимфоцитам принадлежит значительная роль.

**Иммунофенотипы реакций на грибковые аллергены у детей**

Анализ показателей иммунной реакции на грибковые аллергены показал ее неоднородность у детей с астмой [19]. Среди 83 детей, реагирующих положительно на аллергены грибов, более половины 59% (49) имели смешанный вариант ответа: у них определялись различные варианты сочетания IgE-антител и/или IgG<sub>4</sub>, IgA антител и/или sensibilizации гранулоцитов и лимфоцитов. В связи с полиsensibilizацией к грибковым аллергенам каждый из них мог ин-

дуцировать отличающийся вариант иммунной аллергической реакции с участием как антител разных классов, так и sensibilizированных гранулоцитов и лимфоцитов. Поэтому мы изучали характер иммунного ответа на грибковые аллергены у каждого из 83 детей. Иммунные реакции на грибковые аллергены оказались гетерогенными. Выделено два основных типа и несколько вариантов реакций с наличием и отсутствием IgE-антител к грибковым аллергенам (рис. 1).

Сочетание IgE и IgG<sub>4</sub>-антител к грибковым аллергенам и sensibilizации гранулоцитов (PBM) было обнаружено у 34,5% (19) детей, а с sensibilizацией лимфоцитов (без гранулоцитарной sensibilizации) оно было у 12,6% (7) детей. Первый вариант сочетания положительных тестов наиболее отражал клинически значимую немедленную аллергию, а второй – замедленную.

Участие IgE-антител в развитии аллергических реакций к грибковым аллергенам наблюдалось всего у 45,8% (38) детей из 83 (рис. 1), а у 45 детей (54,2%) обнаружены IgE-независимые реакции. Следует отметить, что чисто IgE-зависимый механизм (т.е. без участия антител классов IgG<sub>4</sub> и IgA, sensibilizированных гранулоцитов и лимфоцитов) имел место только у 12,1% (10) детей, sensibilizированных к грибковым аллергенам.

Спектр IgE-независимых реакций у детей на грибковые аллергены представлял собой комбинации различных вариантов аллергического иммунного ответа. Нередко встречался вариант сочетания IgG<sub>4</sub>- и IgA-антител и sensibilizации гра-

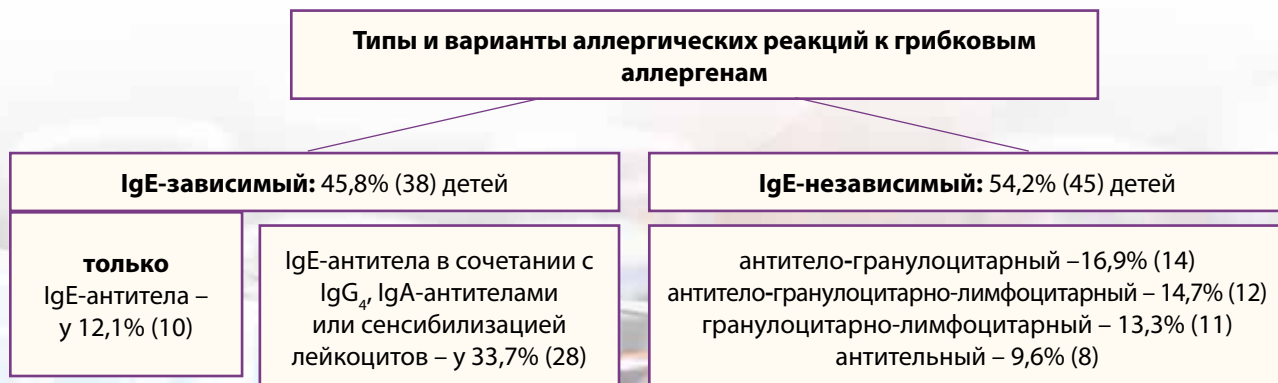


Рисунок 1. Основные типы и варианты реакций к грибковым аллергенам у детей с бронхиальной астмой



нулоцитов (у 16,9% детей) или лимфоцитов (у 14,7% детей). Гранулоцитарно-лимфоцитарный вариант встречался у 13,3% детей, а наличие антител без клеточной сенсибилизации – у 9,6% детей.

Всего у 76,2% детей с астмой имелись различные варианты микогенной сенсибилизации и только 23,8% (26) всех обследованных детей с БА не имели в сыворотке крови ни специфических иммуноглобулинов классов IgE, IgG, IgA, ни сенсибилизации лимфоцитов или гранулоцитов к аллергенам грибов.

Таким образом, нами установлена гетерогенность механизмов микогенной аллергии и выявлены следующие основные варианты иммунозависимых реакций на грибковые аллергены у детей.

Микогенная аллергия часто протекает преимущественно по немедленному типу с участием IgE-антител,

и повышение их уровня наблюдается у большинства больных. Грибы относятся к инфекционным аллергенам, но содержат в клеточных стенках меньше белков и липидов по сравнению с бактериями, а больше углеводных компонентов, поэтому титры IgG-антител невысокие, а в основном к ним накапливаются IgE-антитела и формируется устойчивая гиперчувствительность немедленного типа.

Наряду с участием Th2, грибы активируют новые эпитопспецифические клоны Th1 типа – Th17, продуцирующие семейство ИЛ-17 и ряд других цитокинов, участвующих в иммунных реакциях [20]. Поэтому обычный ранний иммунный ответ при нарастающей стимуляции антигенами грибов (в случае прогрессирования процесса) неизбежно переходит в аллергический смешанного атопическо-гуморально-клеточного характера.

### Заключение

Аллергические реакции при астме у детей гетерогенны, включают разные типы или фенотипы, нередко смешанные, что влияет на клинику заболевания. На грибковые аллергены у больных атопической астмой легкой и средней степени тяжести выявлены 7 различных вариантов иммунозависимых аллергических реакций как с наличием IgE-антител в крови, так и при их отсутствии с участием антител других изотипов и/или сенсибилизации гранулоцитов и лимфоцитов. У детей старшего возраста к аллергенам грибов чаще встречались антитела всех изотипов (IgE, IgG, IgA). Следовательно, на гетерогенность аллергических реакций у детей влияет возраст ребенка. Поэтому средства и методы лечения БА необходимо дифференцировать с учетом разнообразия гуморально-клеточных механизмов аллергии. ■

### Список литературы

1. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. 2012 Aug. Vol. 67, N8. P. 976–997.
2. Новиков Д.К. Бронхиальная астма у взрослых и детей / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Э.А. Доценко. М.: Витебск, 1998. 187 с.
3. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии / Д.С. Саркисов. М.: Медицина, 1988. 336 с.
4. Титова Н.Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011. №4. С. 39–47.
5. Балаболкин И.И. Значение генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, О.Н. Брянцева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. №2. С. 60–67.
6. Association of the ADAM 33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness / P. Van Eerdedewegh [et al.] // Nature. 2002 Jul. Vol. 418, N6896. P. 426–430.
7. Зайцева О.В. Роль γ-интерферона в генезе бронхиальной астмы у детей / О.В. Зайцева, В.В. Малиновская // Астма. 2001. Т. 2, №2. С. 15–23.
8. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum E concentrations / D.G. Marsh [et al.] // Science. 1994 May. Vol. 264, N 5162. P. 1152–1156.
9. Новикова Н.Д. Спектр антител к бытовым и эпидермальным аллергенам в слюне и сыворотке крови детей с бронхиальной астмой / Н.Д. Новикова, П.Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. №4. С. 46–51.
10. Randerath W. Kosten-nutzen-analyse der behandlung von asthma bronchiale / W. Randerath, K.H. Ruhle // Allergologie. 1999. Vol. 22. P. 373–381.
11. Аллергические болезни / Д.К. Новиков [и др.] ВГМУ: Витебск, 2012. 202 с.
12. Wright A.L. Analysis of epidemiological studies: facts and artifacts / A.L. Wright // Paediatric Respiratory Reviews. 2002 Sep. Vol. 3, N3. P. 198–204.
13. Атопический статус детей инвалидов по бронхиальной астме / Д.С. Коростовцев [и др.] // Аллергология. 2003. №4. С. 13–15.
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чечулина. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
15. Expression of the High Affinity IgE Receptor by Neutrophils of Individuals with Allergic Asthma is Both Minimal and Insensitive to Regulation by Serum IgE / J. Mora [et al.] // Clin. Immunol. 2009 Jul. Vol. 132, N1. P. 132–140.
16. Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc-epsilon RI): role in asthma / A.S. Gounni [et al.] // FASEB J. 2001 Apr. Vol. 15, N6. P. 940–949.
17. Distribution of IgE and IgG antibody levels against house dust mites in schoolchildren and their relation with asthma / M. Shibasaki [et al.] // J. Asthma. 1997. Vol. 34, N3. P. 235–242.
18. Antigen-specific IgE and IgA antibodies in bronchial veolar lavage fluid are associated with stronger antigen-induced late phase reaction / R.S. Jr. Peebles [et al.] // Clin. Exp. Allergy. 2001 Feb. Vol. 31, N2. P. 239–248.
19. Титова Н.Д. Комплексная диагностика различных вариантов микогенной аллергии при бронхиальной астме / Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011. №3. С. 101–108.
20. Бережная Н.М. Семейство интерлейкинов-17 / Н.М. Бережная, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. 2010. Т. 11, №3. С. 213–224.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник ВГМУ», Том 13, №4, 2014 г., стр. 110–116.

# Анализ фармакотерапии острого стенозирующего ларинготрахеита у детей с позиции доказательной медицины



Горбачева Е.В., Заварцева Л.И., Чепель Т.В.

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Проведен ретроспективный анализ 72 историй болезни детей, у которых был установлен диагноз – острый стенозирующий ларинготрахеит, с целью оценки рациональности проводимой фармакотерапии с позиции доказательной медицины. Установлено, что чаще заболевают дети до трех лет, при этом большинство из них госпитализируются в первые сутки заболевания. В этиологии заболевания доминирующая роль принадлежит вирусу парагриппа и гриппа В. У 83,3% больных использовалась «традиционная схема» ингаляционной терапии и включала в себя поочередное введение раствора хлорида натрия 0,9%, раствора эпинефрина 0,1% и суспензии гидрокортизона. «Традиционная схема» сопровождалась частым введением препаратов (4–16 ингаляций в сутки), при этом гидрокортизон не входит в современные алгоритмы лечения острого стенозирующего ларинготрахеита. У 16,7% больных использовалась суспензия ингаляционного глюкокортикоида – будесонида, который имеет высокий уровень достоверности эффективности при остром стенозирующем ларинготрахеите.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста и составляют около 90% среди ежегодно регистрируемых заболеваний. Одним из частых и тяжелых проявлений ОРВИ, сопровождающихся расстройствами дыхания, является острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ) у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет [2, 3]. Поскольку это состояние является потенциально жизнеугрожающим, его рациональная фармакотерапия должна быть хорошо известна педиатрам и врачам скорой помощи. За последнее десятилетие принципы терапии ОСЛТ были существенно пересмотрены. Это совпало с развитием доказательной медицины – подхода к медицинской практике, при котором решения о применении лечебных мероприятий принимаются, исходя из полученных доказательств их эффективности и безопасности, и предполагающего поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств в

интересах больных (Evidence Based Medicine Working Group, 1993) [1, 2, 4, 7]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности системных кортикостероидов (преднизолон, дексаметазон), как при приеме внутрь, так и при парентеральном назначении, без преимуществ одного препарата перед другим или какого-либо из путей введения [6, 8]. Благодаря значительной научной базе, подкрепленной результатами Кокрановского систематического обзора (2011 г.), единственным ингаляционным кортикостероидом с доказанной эффективностью при ОСЛТ является суспензия будесонида [8]. Эпинефрин также рассматривается как средство, позволяющее быстро, но ненадолго улучшить проходимость гортани. Нарастающая дыхательная недостаточность требует незамедлительного назначения эпинефрина при помощи небулайзера. При этом в качестве носителя предпочтителен кислород. Многочисленные исследования свидетельствуют о целесообразности

одновременного назначения эпинефрина с системными и ингаляционными кортикостероидами [9].

Целью данного исследования была оценка рациональности проводимой фармакотерапии острого стенозирующего ларинготрахеита с позиции доказательной медицины.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 72 историй болезни детей, у которых был установлен острый стенозирующий ларинготрахеит, находившихся на лечении в КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» им. А.К. Пиотровича в осенне-зимний период 2013–2014 гг. Возраст больных составил от 1 месяца до 11 лет, средний возраст –  $1,39 \pm 0,23$  года.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ в операционной системе Windows XP с использованием пакета программ Microsoft Office (Excel, Word) и применением пакета прикладных программ «STATISTICA» (версия 6.0), с использованием крите-



рия Стьюдента (t). Разницу считали достоверной при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании выявлено, что в большинстве случаев (86,1%) больные со стенозирующим ларинготрахеитом были дети до 3 лет. Все госпитализированные дети, за исключением одного ребенка, были с впервые возникшим заболеванием. При распределении по полу преобладали мальчики 52 (72,2%), чем девочки 20 (27,8%). Большинство госпитализированных больных (61,1%) поступило в первые сутки заболевания. Для верификации этиологии заболевания исследовали смывы из носоглотки, с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), при этом была определена доминирующая роль вируса парагриппа и гриппа В у 7 (9,7%) больных.

Диагноз устанавливали при первичном обследовании ребенка на основании данных анамнеза и клинической картины: грубого лающего кашля, шумного стенотического дыхания с участием вспомогательной мускулатуры и инспираторной одышкой, осиплости голоса. Большинство больных (72,2%) при поступлении в стационар имели признаки стеноза гортани I степени, 26,4% – II и только 1,4% – III степени.

Ингаляционная терапия применялась у всех больных, при этом в 85,1% случаях использовалось введение лекарственных препаратов при помощи ультразвуковых ингаляций «Вулкан-1» и у остальных с применением компрессионного небулайзера «OMRON N-U17». У 60 (83,3%) боль-

ных использовалась «традиционная схема» ингаляционной терапии, которая включала в себя поочередное введение таких препаратов, как раствор хлорида натрия 0,9%, раствор эпинефрина 0,1% и суспензия гидрокортизона. Частота ингаляционной терапии определялась степенью выраженности стеноза и составляла от 4 до 16 пятнадцатиминутных ингаляций в сутки. Будесонид (пульмикорт) использовался у 12 (16,7%) детей в разовой дозе 1 мг, который назначался 2 раза в сутки с помощью небулайзера. При этом не получено достоверных различий в длительности ингаляционной терапии при использовании «традиционной схемы» –  $1,29 \pm 0,09$  дней и при назначении одного пульмикорта –  $1,38 \pm 0,13$  дней ( $p > 0,5$ ).

Всем больным со стенозом III степени назначали преднизолон из расчета 1–2 мг на кг в сутки коротким курсом (до момента купирования стеноза).

В качестве этиотропной терапии у 63 детей (87,5%) применялся рекомбинантный  $\alpha$ -интерферон (виферон) и у остальных больных использовался арбидол. Сопроводительная терапия предусматривала назначение препаратов, восстанавливающих мукоцилиарный клиренс (амброксол, лазолван), противовоспалительных средств (фенспирид) и сосудосуживающих капель в нос (оксиметазолин). Все дети с аллергической предрасположенностью с первого дня пребывания получали десенсибилизирующие препараты (фенкарол, супрастин). Антибактериальную терапию 20 (27,8%) назна-

чали при поступлении всем больным со стенозом гортани III степени и остальным – при появлении признаков бактериальных осложнений. У 10 (13,9%) отмечено развитие бронхообструктивного синдрома, поэтому в терапии дополнительно использовались бронхолитики (беродуал).

Необходимо отметить отсутствие случаев полипрагмазии у больных при терапии стенозирующего ларинготрахеита и проявлений нежелательных побочных эффектов на лекарственные препараты.

Длительность сохранения стеноза на фоне проводимой терапии составила  $1,24 \pm 0,07$  дней, длительность госпитализации больных –  $4,64 \pm 0,29$  дней.

### Выводы

Установлено, что использование «традиционной схемы» ингаляционной терапии сопровождается частым введением препаратов (4–16 ингаляций в сутки), что является психотравмирующим фактором и может привести к усилению обструкции, кроме того, гидрокортизон не входит в современные алгоритмы лечения острого стенозирующего ларинготрахеита. Учитывая значительную доказательную базу применения будесонида при остром стенозирующем ларинготрахеите, необходимо более широкое его применение при терапии данного заболевания. С целью сокращения количества ингаляций и уменьшения стресса для ребенка, возможно совместное применение эпинефрина (при необходимости потенцирования эффекта) с будесонидом при помощи небулайзера, поскольку препараты можно смешивать. ■

### Список литературы

1. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Фармакотерапия острого стенозирующего ларинготрахеита. Какие препараты имеют доказательную базу? // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9, №1. С. 1–5.
2. Крамарь Л.В., Арова А.А., Желудков Ю.А. и др. Оптимизация терапии острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей с учетом данных доказательной медицины // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2009. №4. С. 34–37.
3. Парамонова Н.С., Волкова О.А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии // Медицина. 2006. №4. С. 66–67.
4. Bisno A.L., Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and practice of infectious diseases – Philadelphia: Churhill Livingstone, 2005. 752 p.
5. Duman M., Ozdemir D., Atasever S. Nebulised L-epinephrine and steroid combination in the treatment of moderate to severe croup // Clin. Drug Investig. 2005. Vol. 25, №3 P. 183–189.
6. Johnson D. Croup // Clinical Evidence. 2009. Vol. 4. P. 321.
7. Malone D.C. The role of pharmacoeconomic modeling in evidence based and value-based formulary guidelines // J. Manag. Care Pharm. 2005. №4. P. 7–10.
8. Russell K.F., Liaang Y, O’Gorman K. Glucocorticoids for croup // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 1. P. 1955.
9. Syed I., Tassone P., Sebire P. Acute management of croup in children // Br. J. Hosp. Med. 2009. Vol. 70, №1. P. 4–6.

# Пробиотик–биоэнтеросептик «Энтерожермина» в терапии идиопатической антибиотикассоциированной диареи у детей



Арьев Н.Л., Старикова А.А., Трухальская В.В.  
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

Проанализированы результаты открытого клинического моноцентрового исследования, целью которого было изучение клинической эффективности пробиотика–биоэнтеросептика «Энтерожермина» в лечении идиопатической антибиотикассоциированной диареи (ААД), развившейся на фоне антибактериальной терапии у детей раннего возраста с острой респираторной инфекцией. Получены данные о безопасности и позитивном влиянии препарата на течение идиопатической ААД – «Энтерожермина» способствует купированию клинических симптомов ААД, нормализует частоту и консистенцию стула, улучшает копрологические показатели.

## Введение

Известно, что одним из серьезных осложнений антибиотикотерапии (АБ-терапии) является развитие антибиотикассоциированной диареи (ААД), характеризующейся «не менее 3 эпизодами неустойчивого стула в течение 2 последовательных дней или более на фоне приема антибактериальных препаратов при исключении других причин» [4, 7]. По данным статистики, частота ААД составляет от 2% до 30% и зависит от конкретной группы антибиотика и дозы, но не зависит от пути введения препарата. Наиболее часто ААД развивается на фоне ампициллина, амоксициллина, амоксициллина/клавуланата – в

10–20% случаев; реже – на фоне цефалоспоринов (кроме цефксима) – в 2–5%; макролидов – в 2–5%; фторхинолонов – в 1–2%. В 10–20% случаев этиологическим фактором ААД являются спорообразующие штаммы бактерий *Clostridium difficile*; в остальных случаях развивается идиопатическая (или энigmatическая, от англ. enigmatic – загадочный) ААД, при которой возбудитель чаще неизвестен. В основе патогенеза идиопатической ААД, развившейся в первые 3 дня антибиотикотерапии, существенная роль принадлежит неинфекционным, метаболическим нарушениям; в более поздние сроки – условно-патогенным штаммам микроорганизмов [4, 5, 6].

В таблице 1 представлен дифференциальный диагноз идиопатической ААД и диареи, связанной с инфекцией *Clostridium difficile*.

Учитывая частоту развития ААД, влияющей на течение и прогноз основного заболевания, поиск новых оптимальных методов терапии, направленных на повышение эффективности лечения и снижение частоты осложнений, является актуальной проблемой клинической педиатрии.

С учетом этих обстоятельств было проведено открытое клиническое моноцентровое исследование, целью которого являлось изучение безопасности и эффективности применения нового современного пробиотика–биоэн-

теросептика «Энтерожермина» в лечении идиопатической ААД, осложнившей течение острой респираторной инфекции у детей раннего возраста. В задачи исследования входило изучение особенностей течения идиопатической ААД; оценка динамики клинических симптомов и копрологических показателей на фоне комплексной терапии с использованием «Энтерожермины».

**Материал и методы исследований**

Объектом исследования были 63 ребенка в возрасте от 2 мес. до 3 лет, находившихся на лечении в инфекционно-боксованном отделении ДГБ №3 г. Одессы в 2009–2011 гг. по поводу различных клинических вариантов острой респираторной инфекции, осложнившейся диарейным синдромом на фоне АБ-терапии.

Критериями включения детей в исследование явились: возраст от 2 мес. до 3 лет; острая респираторная инфекция (бронхит, бронхиолит, пневмония), осложнившаяся диарейным синдромом на фоне АБ-терапии; подписанные родителями информированные согласия на исследование. Критерии исклю-

чения были следующие: врожденная и наследственная патология органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, инфекционное поражение кишечника, аллергия на компоненты препарата.

32 ребенка (17 мальчиков и 15 девочек) составили основную группу. Контрольная группа – 31 ребенок (16 мальчиков и 15 девочек) была выбрана ретроспективно по результатам анализа архивных историй болезни. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, нозоформе. Верификация диагнозов проводилась на основании анализа данных клинко-анамнестического обследования и параклинических показателей (общие анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки, бактериологическое исследование кала, копрограмма). Комплексное лечение детей обеих групп проводилось согласно конкретной нозоформе и включало АБ-терапию («защищенные» пенициллины, цефалоспорины 3-го поколения, макролиды); противовирусные (интерферон в свечах), муколитические (амброксола гидрохлорид), жаропонижающие (ибупрофен), симптоматические (витамины)

препараты. В терапию детей основной группы был включен пробиотик-биоэнтросептик «Энтерожермина» (компания «Sanofi», Франция, регистрационный номер РК-БП-5№013056, 05.12.2008).

Дети основной группы 1-го года жизни получали по 1 флакону препарата в сутки; 2–3 года – по 2 флакона в сутки в течение 14 дней. Дети контрольной группы в течение 2-х недель получали в возрастной дозировке другие пробиотики.

«Энтерожермина» является новым пробиотиком-биоэнтросептиком на основе непатогенных спорообразующих штаммов *Bacillus clausii*. Будучи устойчивой к действию желудочного сока и желчных кислот, *Bacillus clausii* в кишечнике превращается в вегетативные формы, активно подавляющие рост патогенных микробов. Известно о протеолитическом и фибринолитическом действии препарата в отношении условно-патогенной и патогенной флоры кишечника [3, 5].

Есть данные о том, что использование антибиотиков может привести к распространению генов АБ-резистентности среди микроорганизмов. Преимуще-

Таблица 1. Сравнительная характеристика идиопатической ААД и ААД, связанной с инфекцией *Clostridium difficile* (по Ю.О. Шульпиковой, 2007 г.)

Характеристика	ААД, связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i>	Идиопатическая ААД
Наиболее частые (виновные) антибиотики	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
Отмена препарата	Диарея часто персистирует	Обычно ведет к разрешению диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80%	Не выявляются
Колоноскопия	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Осложнения	Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Очень редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, лечебные дрожжи	Отмена препарата, антидиарейные средства, пробиотики



ством «Энтерожермины» является невозможность переноса гена АБ-резистентности другим бактериям. Это свидетельствует о высокой степени генетической резистентности препарата к АБ [2, 3]. Безопасность и переносимость препарата оценивались по наличию или отсутствию побочных реакций (аллергия); клиническая эффективность – на основании динамики клинических симптомов ААД, показателей бактериологического и копрологического исследования. Критериями эффективности препарата на 7-е и 14-е дни терапии были: выздоровление (полное исчезновение симптомов ААД); значительное улучшение (уменьшение выраженности симптомов ААД); отсутствие эффекта (отсутствие положительной динамики ААД). Через месяц путем анкетирования матерей детей основной группы выяснялся вопрос о состоянии функции желудочно-кишечного тракта (аппетит, частота стула, консистенция кала, наличие примесей в испражнениях). Полученные данные обрабатывались стандартным статистическим методом с определением критерия достоверности Стьюдента.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Из 63 детей (основная и контрольная группы) в возрасте от 2 мес. до 3 лет (средний возраст  $13,6 \pm 2,6$  мес.), находившихся на лечении в ДКБ №3 г. Одессы в 2009–2011 гг., 43 (68%) ребенка перенесли острую пневмонию, характеризовавшуюся лихорадкой, кашлем, дыхательной недостаточностью (ДН), физикальными изменениями в легких (крепитирующие хрипы). У 12 (19%) детей развился бронхолит с выраженной ДН, с кашлем, обилием рассеянных мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов над всей поверхностью легких. 8 (13%) детей находились в стационаре по поводу острого

бронхита, осложненного острым отитом, подтвержденным отоскопически. Бронхит диагностирован на основании сухого и/или продуктивного кашля, сухих и влажных хрипов. Все диагнозы подтверждены данными рентгенографии легких. Преморбидный фон у 9 из 63 детей (14,2%) был отягощен аденоидитом; у 5 (7,9%) – белково-энергетической недостаточностью 1 степени; у 3 детей (4,74%) – гипертензионно-ликворным синдромом. 6 (9,5%) детей перенесли анемию легкой степени тяжести смешанного генеза (эритроциты  $2,75 \pm 0,09$  г/л; Hb –  $82,2 \pm 0,2$  г/л, цветной показатель 0,89). Состояние у 30 (47,7%) детей расценивалось как тяжелое; средней тяжести – у 31 (49,3%) ребенка; удовлетворительное – у 2 (3%) детей. Тяжесть состояния детей была обусловлена клиникой основного заболевания, степенью ДН, но не диарейным синдромом. Диарейный синдром у всех 63 детей развился на 2–3 сутки стационарного лечения ( $2,4 \pm 0,95$ ) на фоне АБ-терапии и характеризовался учащением стула до 4–7 раз в сутки ( $4,9 \pm 1,57$ ), изменением консистенции (жидкая кашица), наличием примесей в кале (слизь, зеленые прожилки). АБ-терапию получали все дети (основная и контрольная группы): «защищенные» пенициллины (аугментин) – 10 (6,3%) детей; цефалоспорины 3 поколения – 40 (25,2%) детей; макролиды – 13 (8,19%) детей. Диарейный синдром не сопровождался лихорадкой, развитием водянистой диареи до 10–15 раз и более в сутки, синдромом дегидратации, наличием патогенной флоры при бактериологическом исследовании кала. В связи с этим был правомочен диагноз идиопатической ААД. Частота его в нашем исследовании составила 15,38% (32 из 208 детей с острой респираторной патологией). Вопрос об отмене АБ-терапии или уменьшении ее дозы у детей основной группы в связи с развитием идиопатической ААД решался индивидуально.

Антидиарейные препараты не назначались; энтеросорбенты были показаны. Дети основной группы в составе терапии получали пробиотик-биоэнтеросептик «Энтерожермина», дети контрольной группы – другие пробиотики. Переносимость препарата была хорошей. Отказов от приема «Энтерожермины» не было. Побочные явления не наблюдались. В определенной степени это объясняется отсутствием в составе препарата балластных веществ, стабилизаторов, консервантов. Вспомогательным элементом является только высокоочищенная вода. «Энтерожермина» в настоящее время является пробиотиком с доказанной безопасностью применения [2].

На фоне проводимого лечения у детей обеих групп к 7 дню терапии была получена положительная динамика течения идиопатической ААД (табл. 2). Отмечено улучшение общего состояния, нормализация аппетита, купирование рвоты, частично – метеоризма. Болевой абдоминальный синдром к 14 дню терапии купировался у всех детей, но к 7-му дню – только у детей основной группы. Статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) нормализовалась частота стула: у детей, получавших «Энтерожермину», на  $2,8 \pm 1,2$  дня; у детей контрольной группы – на  $4,5 \pm 1,03$  дня. Показатели частоты стула коррелировали с динамикой консистенции испражнений. К 7 дню терапии кашицеобразный стул отмечался у 9 из 32 детей основной группы (28,1%); оформленный – у 23 (71,9%); в контрольной группе – у 15 (48,4%) и 16 (51,6%) детей соответственно,  $p < 0,01$ . Примесь зелени в кале у всех детей основной группы исчезла на  $5,45 \pm 2,9$  дня; в контрольной группе – у 5 (15,5%) детей зеленые прожилки сохранялись до 14 дня терапии. Слизь в кале у детей обеих групп сохранялась дольше, чем наступила нормализация частоты стула. Отсутствие слизи в

Таблица 2. Динамика симптомов идиопатической ААД у детей (основная и контрольная группы) на 7 и 14 дни терапии с использованием «Энтерожермины»

Симптомы идиопатической ААД	Динамика симптомов ААД абс./%					
	(n=32)			(n=31)		
	до лечения	7 день терапии	14 день терапии	до лечения	7 день терапии	14 день терапии
Рвота	4 (12,8%)	–	–	3 (9,3%)	–	–
Болевой абдоминальный синдром	24 (74,4%)	2 (6,4%)	–	20 (62%)	7 (21,7%)	–
Метеоризм	28 (89,6%)	5 (16%)	–	26 (80,6%)	11 (32,1%)	–
Характеристика стула: частота до 4–5 раз	19 (60,8%)	–	–	21 (67,7%)	10 (31%)	5 (15,5%)
частота до 6–7 раз	13 (41,6%)	–	–	10 (32,3%)	3 (9,3%)	–
наличие слизи	32 (100%)	10 (31%)	–	31 (100%)	21 (67,2%)	5 (15,5%)
Консистенция стула: жидкая кашица	32 (100%)	9 (28,1%)	–	31 (100%)	15 (48,4%)	4 (12,9%)
оформленный	–	23 (71,9%)	–	–	16 (51,6%)	27 (87,1%)
Цвет стула:						
с примесью зелени	11 (31,2%)	–	–	12 (37,2%)	8 (25,1%)	5 (15,5%)
желтый	21 (68,8%)	32 (100%)	–	19 (62,8%)	23 (74,9%)	26 (84,5%)

Таблица 3. Динамика показателей копрограммы у детей с идиопатической ААД (основная и контрольная группы) на 7 и 14 дни терапии с использованием «Энтерожермины»

Показатель	Динамика показателей копрограмм, абс./%					
	(n=32)			(n=31)		
	до лечения	7 день терапии	14 день терапии	до лечения	7 день терапии	14 день терапии
Слизь	32/100	10/31	–	31/100	21/67,2	5/16
Нейтральный жир	18/55,8	8/25	2/6,6	16/51,2	11/35,5	8/25,4
Йодофильная флора	22/68,2	7/21,9	–	19/60,8	8/25,6	4/12,8
Неперевариваемая клетчатка	19/58,9	8/25	1/3,3	16/51,2	9/28,8	6/19,2

кале у детей основной группы наблюдалось к 14 дню терапии; у 5 (15,5%) детей контрольной группы сохранялась примесь слизи. Но тенденция к нормализации этих показателей была более выражена у детей, получавших «Энтерожермину» (табл. 2).

Достоверные преимущества терапии с использованием «Энтерожермины» обусловлены, прежде всего, антимикробным действием дипиколиновой кислоты и других «антибиотикоподобных

субстанций» – бактерицинов, органических кислот, синтезируемых препаратом уже через 2 часа после перорального приема [1, 4]. Проводимое бактериологическое исследование кала у детей обеих групп патогенной флоры не выявило. Для оценки переваривающей функции кишечника проводилось копрологическое исследование. Анализ копрологических показателей свидетельствовал о значительном нарушении функции пищеварения у детей обеих групп.

Более отчетливая тенденция к нормализации показателей нейтрального жира наблюдалась у детей, получавших «Энтерожермину» (табл. 3). Неперевариваемая клетчатка к 14 дню терапии наблюдалась только у 1 (3,3%) ребенка основной группы и у 6 (19,2%) детей контрольной группы. Более раннее исчезновение йодофильной флоры в кале отмечено у детей, получавших «Энтерожермину» (100% детей к 14 дню терапии) при  $p < 0,01$ . Улучшение показателей

пищеварительной функции у детей основной группы обусловлено, прежде всего, способностью «Энтерожермины» активировать синтез ферментов (амилазы, липазы и др.) и витаминов, в том числе группы В [3, 4].

Через месяц после выписки из стационара детей основной группы, получавших «Энтерожермину», было проведено анкетирование матерей с целью выяснения состояния пищеварительной функции. Результат анкетирования не выявил нарушения частоты стула, изменения его консистенции, наличие патологических примесей.

Известно, что при пероральном приеме «Энтерожермины» противомикробное действие дипиколиновой кислоты сохраняется около месяца. В течение этого времени ингибируется рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [5, 6, 7]. Анализ динамики клинических данных, результатов копрологического исследования детей с идиопатической ААД показал значительное улучшение у 23

(72%) детей, получавших «Энтерожермину», выздоровление к 14 дню терапии – у всех детей. В контрольной группе значительное улучшение выявлено у 17 (55%) детей, выздоровление – у 9 детей (30%).

Результаты исследования свидетельствуют о позитивном влиянии «Энтерожермины» на течение идиопатической ААД. Применение препарата способствует более выраженной динамике купирования клинических симптомов ААД и более быстрому выздоровлению. Достоверное преимущество терапии с использованием «Энтерожермины» обусловлено, прежде всего, антимикробным действием *Bacillus clausii*. Кроме того, споры *Bacillus clausii* являются иммуногенными, способными стимулировать первичный иммунный ответ организма. В результате активируется синтез иммуноглобулина А, интерферона, повышено процентное содержание Т-лимфоцитов, что также способствует эффективности терапии [1, 2, 5].

## Выводы

Результаты исследования достоверно подтвердили преимущества терапии идиопатической ААД с использованием «Энтерожермины» и позволили сделать следующие выводы:

- ❖ пробиотик-биоэнтросептик «Энтерожермина» способствует купированию клинических симптомов идиопатической ААД, нормализует частоту и консистенцию стула, улучшает копрологические показатели;
- ❖ «Энтерожермина» является безопасным препаратом, не вызывающим побочных явлений, способствующим приверженности к терапии;
- ❖ пробиотик-биоэнтросептик «Энтерожермина» может быть использован в комплексной терапии идиопатической ААД, развившейся на фоне АБ-терапии у детей раннего возраста с острой респираторной патологией. ■

## Список литературы

1. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е.А. Корниенко // Детские инфекции. 2007. Т. 5, №3. С. 63–68.
2. Мазанкова Л.Н. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической защиты) / Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева // Consilium medicum. Экстравыпуск. 2007. С. 16–19.
3. Пробиотики и пребиотики: Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации – World Gastroenterology organization. 2008. С. 24.
4. Сенаторова А.С. Опыт применения препарата «Энтерожермина» для лечения антибиотикассоциированной диареи у детей раннего возраста / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова // Медицина сегодня. 2009. №7. С. 278.
5. Шульпекова Ю.О. Антибиотикассоциированная диарея / Ю.О. Шульпекова // РМЖ. 2007. Т. 15, №6. С. 1–6.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 334–9.
7. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / Wistrom J., Norrby S.R. [et. al.] // J. Antimicrob Chemother. 2001. Vol. 47. P. 43–50.

Впервые опубликовано в журнале «Современная педиатрия», №2 (42), 2012 г., стр. 92–95.

«Данная статья является разрешенная автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Современная педиатрия», №2 (42), 2012 г., стр. 92–95. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-Авертис Казахстан» или «Человек и Лекарство – Казахстан». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санofi не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».



# Энтерожермина®

здоровый животик  
спокойный сон



для лечения  
и профилактики  
дисбиоза

SANOFI 



\* детям с грудного возраста



# Энтерожермина®

## для лечения и профилактики дисбиоза

### АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:

Споры *Bacillus clausii* - устойчивых к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам - 2 миллиарда.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- комплексная терапия для восстановления кишечной микрофлоры при её изменении в результате проведения антибактериальной терапии;
- комплексная терапия при острой диарее из-за бактериальной или вирусной желудочно-кишечной инфекции.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Детям (включая грудной возраст): 1-2 флакона в день;  
Взрослым: 2-3 флакона в день.

Продолжительность применения препарата при острой диарее 3-5 дней.  
При лечении и профилактике нарушений микробной флоры кишечника и последующей диареи принимают во время антибиотикотерапии, а также после лечения как минимум 1 неделю.

Для приема внутрь  
Не вводить инъекционно



### ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Реакции гиперчувствительности (сыпь и крапивница).

### ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Приём данного лекарственного препарата НЕ ПРОТИВОПОКАЗАН во время беременности и в период лактации. Препарат НЕ ВЛИЯЕТ на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами.  
Необходимо встряхнуть флакон перед применением.

### Условия отпуска: БЕЗ РЕЦЕПТА.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Адрес производителя:  
ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
Республика Казахстан, 050013,  
г. Алматы, ул. Фурманова 187 «Б»  
телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-25-96  
e-mail: quality.info@sanofi.com

**SANOFI** 

Заключение №117 от 28.08.2015 до 03.03.2019  
Номер, дата и дата истечения регистрации:  
РЖ-ЛС-5Nw20383 от 03.03.2014 г. Годен до 03.03.2019 г.



# Пневмония у детей: диагностика и лечение



Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Петрова И.В., Кожевникова К.В.  
Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ, г. Волгоград

**Диагностика и терапия внебольничной пневмонии (ВП) у детей являются актуальными вопросами педиатрии в связи с достаточно высокой заболеваемостью и смертностью [1].**

ВП (синонимы «домашняя», «амбулаторная») – острое инфекционное заболевание легких различной этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 часа госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме.

Основная масса пневмоний (77–83%), отвечающих этому определению, имеет бактериальную этиологию, хотя в части случаев они развиваются на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), играющих роль способствующего фактора.

Такой подход позволяет исключить вирусные поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит), не нуждающихся в антибактериальном лечении.

ВП – острое инфекционное заболевание, поэтому определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним.

В соответствии с МКБ 10 и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей», выделяют следующие формы ВП по этиологии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная. Недостаточная

информативность и значительная продолжительность микробиологических исследований, распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью являются причиной отсутствия этиологического диагноза у 50–70% пациентов [1].

По морфологическим формам выделяют: очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную, лобарную и интерстициальную пневмонию. По тяжести различают ВП средней тяжести и тяжелую, что определяется выраженностью клинических проявлений и наличием осложнений: плевральные (плеврит), легочные (полостные образования, абсцесс), легочно-плевральные (пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический шок.

Патогенные микроорганизмы могут попасть в легкие несколькими путями: аспирация секрета носоглотки, вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы (чаще), и гематогенное распространение микроорганизма из внелегочного очага инфекции (реже и не имеют большого практического значения).

Основной проблемой, которую решает врач у температурающего ребенка с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), – вероятность

у него бактериальной инфекции, тогда как борьба с лихорадкой, если она и оправдана – задача второстепенная. У 70–80% детей с ОРЗ симптоматика позволяет у постели больного поставить хотя бы предположительный диагноз. Для диагностики бактериальной инфекции, особенно тяжелой, оценка внешнего вида и поведения ребенка значительно важнее, чем показания термометра. Признаки, которые позволяют оценить тяжесть интоксикации, обычной при бактериальной инфекции, включают: резкое нарушение общего состояния, снижение активности ребенка; раздражительность (крик при прикосновении); вялость, сонливость (сон более длительный); отсутствие глазного контакта ребенка при осмотре; ребенок отказывается от еды и питья; яркий свет вызывает боль [3].

При оценке тяжести следует также учитывать: выраженность тахикардии, приглушения сердечных тонов; гипо- или гипервентиляцию; нарушение микроциркуляции, периферический цианоз, замедление наполнения капилляров ногтевого ложа; непрекращающуюся рвоту.

С учетом сходства клинических проявлений многих вирусных и бактериальных инфекций у части больных окончательное суждение о необходимости назначения антибиотиков приходится выносить с учетом ряда лабораторных параметров. Следует считать характер-



ными для бактериальных инфекций цифры выше  $15 \times 10^9/\text{л}$ , а также абсолютное (а не относительное) числе нейтрофилов выше  $10 \times 10^9/\text{л}$  и палочкоядерных нейтрофилов выше  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Уровень С-реактивного белка у больных с ОРЗ, бронхитом, крупом находится в пределах 15–30 мг/л, так что значимым для диагноза бактериальной инфекции повышением следует считать цифры  $>30$  мг/л. Прокальцитонин рассматривают как предиктор бактериальной инфекции при уровне  $>0,5$  нг/мл [3].

Пневмония – острое заболевание, обычно с кашлем и лихорадкой, которая без лечения держится, в отличие от вирусной инфекции, более 3 дней; ринит и другие признаки ОРВИ часто отсутствуют. Без температуры (но с выраженной одышкой) протекают атипичные пневмонии у детей 1–6 месяцев жизни, вызванные *S. trachomatis*. Поскольку пневмония часто протекает как «немая» – без классических физикальных симптомов – за основу диагностики следует принимать общие симптомы.

Для пневмонии характерна комбинация следующих клинических признаков: острое начало с лихорадкой от  $38,0^\circ\text{C}$  и выше, озноб, потеря аппетита, кашель, одышка при отсутствии бронхообструктивного синдрома. Физикальные симптомы пневмонии, такие как укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, бронхофония и локальные мелкопузырчатые хрипы, вы-

являются у 40–80% больных.

Неосложненная пневмония диагностируется при наличии одышки в отсутствие обструктивного синдрома ( $\geq 60$  в 1 мин. у детей до 2 мес.;  $\geq 50$  в 1 мин. – от 2 мес. до 1 года;  $\geq 40$  в 1 мин. – от 1 года до 5 лет) и/или классических физикальных симптомов – укорочения перкуторного звука, ослабленного или бронхиального дыхания, крепитации или мелкопузырчатых хрипов над участком легких. Каждый клинический симптом, взятый в отдельности, не может служить доказательством в пользу наличия или отсутствия у данного пациента пневмонии. Сочетание клинических симптомов оказывается более полезным в плане постановки диагноза.

**Критерии диагноза внебольничной пневмонии** (см. рис.) [1].

**А. Достоверные:** выявление на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани плюс наличие двух из нижеследующих критериев:

- ❖ лихорадка выше  $38^\circ\text{C}$  в течение трех и более суток;
- ❖ кашель с мокротой;
- ❖ физикальные симптомы пневмонии;
- ❖ лейкоцитоз  $>15 \times 10^9/\text{л}$  и (или) п/я нейтрофилов  $>10\%$ .

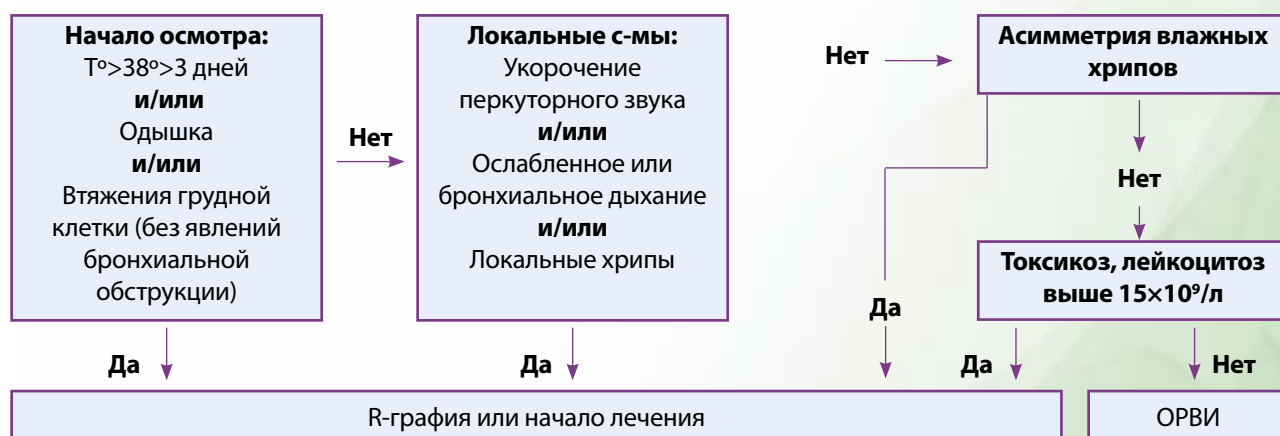
**Б. Вероятные** – наряду с лихорадкой и кашлем имеются локальные физикальные симптомы, но невозможно проведение рентгенограммы грудной клетки.

**В. Исключают пневмонию:** отсутствие рентгенологических и фи-

зикальных симптомов пневмонии.

У части пациентов клинические признаки пневмонии бывают выражены очень незначительно, и неспецифичность начальных проявлений заболевания, превалирование общих симптомов интоксикации затрудняют диагностику ВП. В ряде случаев наблюдаются ложноотрицательные результаты рентгенологической диагностики, которые могут быть обусловлены обезвоживанием, нейтропенией, ранней стадией заболевания, а также пневмониями, вызванными *Pneumocystis jiroveci*. В этих случаях необходимо повторить рентгенологическое исследование через 24 часа или выполнить компьютерную томографию легких, которая объективизирует диагноз. Однако все перечисленные ситуации связаны с определенными контингентами больных и в обычной педиатрической практике наблюдаются редко.

При неосложненных пневмониях купирование лихорадки и инфекционного токсикоза на фоне антибактериальной терапии происходит в первые двое суток от начала АБТ, а физикальных симптомов – в течение 7–10 суток. Поэтому контрольная рентгенограмма может быть показана не ранее чем через 2–3 недели, так как рассасывание инфильтрата происходит в течение этого срока. Применение УЗИ для контроля за течением плеврита позволяет уменьшить лучевую нагрузку [3].



**Рисунок.** Алгоритм клинической диагностики пневмоний [Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей]

**Показания для госпитализации детей с ВП:**

- ❖ тяжесть состояния: цианоз, одышка, учащение дыхания, стонущее дыхание,  $SpO_2 < 92\%$ , снижение АД, легочно-плевральные осложнения, выраженная дегидратация, отказ от еды;
- ❖ наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, иммунокомпрометирующих состояний;
- ❖ отсутствие у больных с легочным инфильтратом ответа на стартовую АБТ в течение 48 ч.;
- ❖ плохие социальные условия.

Выбор антибактериальных препаратов (АБП) для этиотропной терапии основных возбудителей ВП проводится с учетом природной активности препаратов, а также распространенности и резистент-

ности возбудителей.

Принципы эмпирической терапии ВП: раннее начало лечения с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности к АБП в регионе, возраста больного, наличие фоновых заболеваний, а также токсичность и переносимость АБП для конкретного больного [3].

В амбулаторных условиях детям, не получавшим АБП в течение предшествующих 3 месяцев, оптимально назначение внутрь амоксициллина или макролида. Амоксицилин эффективен против большинства безвредных микроорганизмов, которые вызывают ВП. Больным при наличии фоновых заболеваний или принимавшим АБП в предшествующие 3 месяца назначается амоксициллин/клавуланат в монотерапии или в сочетании с макролидами (азитро-

мицин, кларитромицин).

Макролиды также должны использоваться при подозрении на микоплазменную или хламидийную пневмонию. В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы цефалоспорины II–IV поколения (табл. 1, 2) [1, 2].

Длительность терапии составляет не менее 14 дней. Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов.

Выраженных потерь жидкости при пневмонии не наблюдается (кроме потерь на перспирацию), поэтому оральная гидратация назначается по физиологической потребности у всех больных с неосложненной пневмонией и у 80–90% больных с осложненной пневмонией.

Антипиретики (парацетамол (в дозировке 10–15 мг/кг, максимальная суточная доза 60 мг/кг),

Таблица 1. Этиология пневмонии у детей и эмпирический выбор антибактериальных препаратов

Возраст больного	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Новорожденные	Стрептококк группы В, <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> и др.)	Ампициллин + гентамицин (в том числе и при листериозе) амоксициллин/клавуланат ± АГ	Цефотаксим ± гентамицин ± ампициллин, имипенем
От 1 до 3 месяцев	Вирусы (респираторно-синтициальный, парагриппа, энтеровирусы), <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> и др.), <i>H. influenzae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат ампициллин ± макролид	ЦС II–III
От 3 месяцев до 5 лет	Вирусы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Внутрь: амоксициллин амоксициллин/клавуланат макролид	Внутрь: Цефуросим ± макролид. Парентерально: ЦС II–IV, карбапенем
Старше 5 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Внутрь: амоксициллин макролиды	Внутрь: амоксициллин/клавуланат, цефуросим. Парентерально: ЦС II–IV, карбапенем, линкозамид
Пневмония, осложненная плевритом и деструкцией	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Парентерально: амоксициллин/клавуланат амоксициллин/сульбактам	Парентерально: ЦС II–IV, цефазолин + АГ, линкозамид + АГ, карбапенем

**Сокращения:** ЦС II–IV (цефуросим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим), АГ – аминогликозид (нетилмицин, амикацин)

Таблица 2. Дозы антибактериальных препаратов у детей

Препарат	Доза, кратность приема и максимальная суточная доза	Формы для перорального приема
Амоксициллин	45–90 мг/кг/сут. на 2 приема, максимальная суточная доза 2 г	Таблетки диспергируемые 0,125, 0,25, 0,5, 1,0 г, таблетки, сироп
Амоксициллин/клавуланат	45–90 мг/кг/сут. на 2 приема (по амоксициллину)	Суспензия 200 мг/400 мг или 600 мг в 5 мл, таблетки диспергируемые, таблетки
Цефуроксим аксетил	30 мг/кг/сут. в 2 приема, максимальная суточная доза 500 мг	Суспензия (на 5 мл) 125 или 250 мг, таблетки по 125 и 250 мг
Цефтибутен	9 мг/кг/сут. 1–2 раза в сутки	Капсулы по 0,4 г, порошок для суспензии 0,036 г/мл во флаконах
Цефотаксим	50–100 мг/кг/сут. 2–3 раза в сут.; в/м, предпочтительнее в/в, максимальная суточная доза 12 г	Порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 и 1 г
Цефтриаксон	5–12 лет: 20–75 мг/кг/сут. однократно, при массе тела 50 кг – 1–2 г/сут., максимальная доза 4 г	Порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,25, 0,5, 1 г
Азитромицин	До 12 лет: 10 мг/кг/сут., максимальная курсовая доза 30 мг/кг. Старше 12 лет: 0,5 г/сут.	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл, капсулы 0,25 г, таблетки, покрытые оболочкой 0,5 г
Кларитромицин	До 12 лет: 15 мг/кг/сут. Старше 12 лет: 0,5–1,0 г/сут.	Таблетки 0,25 и 0,5 г

ибупрофен (в дозировке 5–10 мг/кг, максимальная суточная доза 30 мг/кг) при пневмонии используют ситуационно. Назначать их планово абсолютно противопоказано, так как они создают иллюзию благополучия и затрудняют оценку эффективности антибактериального лечения.

Препараты, снижающие вязкость мокроты и улучшающие откашливание, показаны при появлении у больного интенсивного малопродуктивного кашля, ухудшающего состояние пациента. Показано, что амброксол усиливает проникновение в легочную ткань антибиотиков (амоксициллин), и

стимулирует синтез сурфактанта. У детей 5–6 лет используется в дозировке 7,5 мг 3 раза в сутки, старше 6 лет – 15 мг 3 раза в сутки [2].

Применение бронхолитических средств показано при наличии сопутствующего бронхообструктивного синдрома или при возникновении пневмонии у больного бронхиальной астмой, а также при некоторых вирусных заболеваниях. Показано применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в виде монотерапии (сальбутамол) или в составе комбинированных лекарственных препаратов (беродуал). Длительность терапии определяется клинической симптоматикой [1, 2].

При формулировке диагноза пневмонии должны быть обязательно отражены: нозологическая форма с указанием этиологии (предполагаемая, верифицированная); локализация и распространенность легочного воспаления; степень тяжести пневмонии; наличие осложнений (легочных и внелегочных); сопутствующие заболевания.

Например: 1) внебольничная пневмония (пневмококковая), очаговая, правосторонняя верхнедолевая, среднетяжелая; 2) внебольничная пневмония, микоплазменная, двусторонняя сегментарная правого легкого и левого легкого, тяжелая. ■

### Список литературы

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика // Науч.- практ. программа. М.: Оригинал-макет, 2011. 64 с.
2. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. №1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести».



# Часто болеющие дети: чем они болеют на самом деле?



**Овсянников Д.Ю.**, Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г.  
Российский университет дружбы народов, г. Москва

В обзоре данных литературы и собственных клинических наблюдений представлена оригинальная концепция дифференциальной диагностики состояний, объединяемых практиками врачами в понятие «часто болеющие дети». Группа диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» определена как гетерогенная на основании сведений о высокой (20–40%) частоте атопических (аллергический ринит, бронхиальная астма) заболеваний и вариабельной частоте первичных иммунодефицитов. Предложены простые дифференциально-диагностические признаки и схема сбора анамнеза у часто болеющих детей, позволяющие своевременно установить диагноз аллергического заболевания, первичного иммунодефицита. Дана характеристика рецидивирующих респираторных инфекций. Детально описаны онтогенетические и конституциональные предпосылки и механизмы развития рецидивирующих респираторных инфекций в детском возрасте. Лечебные и профилактические вмешательства обоснованы с учетом группы часто болеющих детей и гетерогенности причин рецидивирующих респираторных инфекций.

## Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самой частой инфекционной патологией у взрослых и детей: с ними связано 30–50% потерь рабочего времени у взрослых и 60–80% пропусков занятий у школьников [1, 2]. Одна из основных причин высокой респираторной заболеваемости в детском возрасте – многообразие и специфичность респираторных патогенов, воздействующих на незрелые формирующиеся системы организма. Общее число вирусов и их серотипов, вызывающих ОРИ, достигает 300, и на их долю приходит-

ся 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. Распространенность отдельных нозологических форм в структуре ОРИ зависит от сезона, эпидемиологической обстановки и восприимчивости к определенным вирусам в разные периоды детства. Помимо вирусов, возбудителями инфекций респираторного тракта также являются бактериальные возбудители инфекций: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что большинство детей переносят в течение года от 3 до 5 эпизодов ОРИ, причем заболеваемость выше у детей в возрасте до 10 лет (дети этого возраста болеют ОРИ в 2–2,5 чаще, чем старшие дети). Пик заболеваемости приходится на 2–6-й годы жизни. Это связывают со значительным увеличением числа контактов с окружением в этом возрасте; посещением дошкольных учреждений; нормальным онтогенезом иммунной системы, который состоит в переключении иммунного ответа с преобладанием Т-хелперов 2-го типа (Th<sub>2</sub>), свойственного плоду и новорожденному, на иммунный ответ с преобладанием Т-хелперов 1-го типа (Th<sub>1</sub>), типичный для взрослых; созреванием лимфоидной ткани [3].

В ряде стран мира нормальной принято считать частоту ОРИ у детей до 8 эпизодов в год [4]. Однако в Российской Федерации выделена

Сведения об авторах:

**Овсянников Дмитрий Юрьевич**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов

**Илларионова Татьяна Юрьевна**, доцент кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов

**Пушко Любовь Витальевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов

**Кузьменко Лариса Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов



особая группа диспансерного наблюдения детей – часто болеющие дети (ЧБД). Критерием отнесения детей к данной группе является частота эпизодов ОРВИ в год: 4 и более – у детей в возрасте до 1 года, 6 и более – у детей в возрасте 1–3 лет, 5 и более – у детей в возрасте 4–5 лет, 4 и более – у детей старше 5 лет [5]. От 50 до 75% всех случаев ОРВИ у детей приходится на группу ЧБД [2, 3]. Большая часть группы ЧБД относится к детям с лимфатико-гипопластической конституцией. У ЧБД определяют разнообразные «иммунные поломки», в ряде случаев достигающие степени иммунодефицита, и нозологически самостоятельные атопические заболевания. Кроме того, рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) у ЧБД могут быть результатом внешних (экологических) неблагоприятных воздействий либо отражать нарушения детско-родительских отношений. Таким образом, анализ вероятных патогенетических и иммунных механизмов повышенной респираторной заболеваемости позволяет рассматривать группу ЧБД как гетерогенную (рис. 1). Выделение отдельных клиничко-патогенетических вариантов течения заболеваний может способствовать оптимизации ведения таких пациентов благодаря более точной диагностике разнообразных нозологических форм, скрывающихся под маской «ЧБД».

### Онтогенез

При формировании иммунного ответа важным этапом является дифференцировка Т-лимфоцитов-хелперов в  $Th_1$ - или  $Th_2$ -субпопуляции [6]. Дихотомию дифференцировки  $CD4^+$ -лимфоцитов в процессе иммунного ответа с образованием либо  $Th_1$ , либо  $Th_2$  называют иммунным отклонением (девиацией). Субпопуляции  $Th_1$  и  $Th_2$  различаются типом секретируемых цитокинов, обладающих антагонистическим действием (рис. 2).

Соотношение  $Th_1$  и  $Th_2$  в разные возрастные периоды имеет определенные различия. Если у здоровых взрослых отмечается относительное преобладание  $Th_1$ , и отношение  $Th_2/Th_1$  в периферической крови состав-



Рисунок 1. Вероятные причины рецидивирующих респираторных инфекций

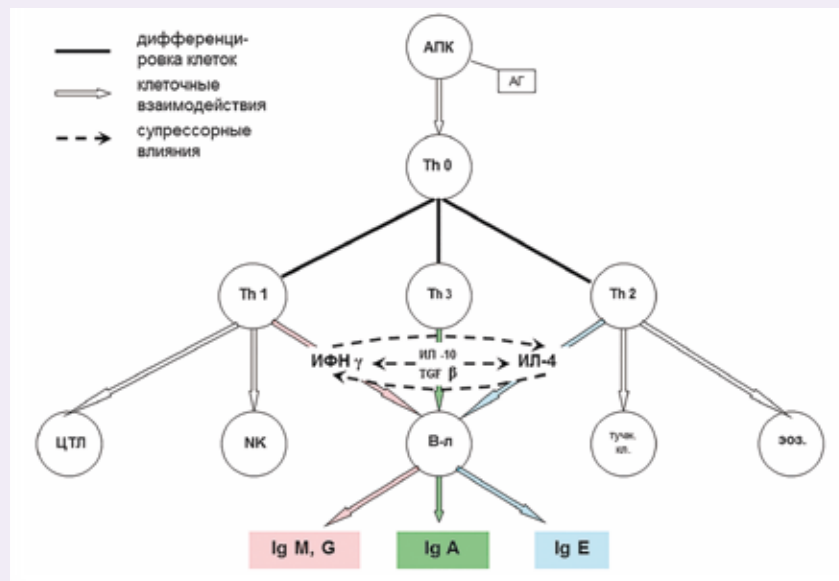


Рисунок 2.  $Th_1/Th_2/Th_3$  - парадигма

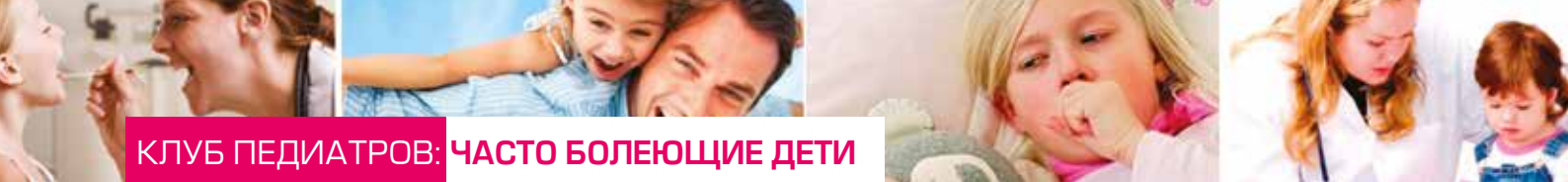
**Примечание.** АПК – антигенпрезентирующая клетка; АГ – антиген;  $Th$  – Т-хелперы; ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; В-л. – В-лимфоциты; NK – NK-клетки; Тучн. кл. – тучные клетки; Эоз. – эозинофилы; ТФР- $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ ; Ig – иммуноглобулины.

ляет 3/4, то в пуповинной крови это отношение равно 10–100/1. Для плода характерна  $Th_2$ -поляризация, которая обеспечивает физиологическое течение беременности, предотвращает риск отслойки плаценты и развития иммуногенных конфликтов с участием цитотоксических ( $CD8^+$ ) лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток). Чтобы уменьшить вероятность отторжения эмбриона и плода во время внутриутробного

развития, провоспалительные цитокины интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) вырабатываются в меньшей концентрации, и преобладают цитокины  $Th_2$  – ИЛ-4 и -5. Это  $Th_2$ -доминирование сохраняется у новорожденного. Переход от  $Th_2$  к  $Th_1$ -типу иммунного ответа в норме происходит в первые годы жизни.

Максимальная частота ОРВИ у детей отмечается именно в возрасте от 6 мес. до 6 лет, когда происходит





смена преобладающего с рождения  $Th_2$ -типа иммунного ответа на  $Th_1$ -тип, обеспечивающий противоинфекционную защиту и устойчивость к вирусным инфекциям. В процессе иммунного ответа на вирусы происходит девиация  $Th$  в сторону  $Th_1$  с выработкой ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2. Их высокая концентрация способствует подавлению активности  $Th_2$  клеток. Это совпадает с периодом наибольшей заболеваемости ОРИ. Впоследствии, в период сформировавшегося иммунного ответа по  $Th_1$ -пути, дети перестают болеть или болеют реже. Школьники болеют ОРИ от 2 до 5 раз в год, а среди подростков этот показатель не превышает 2–4 эпизодов на протяжении года [4]. Таким образом, частые ОРИ в детстве – естественная необходимость, физиологическая особенность нормального развития организма человека.

Вместе с тем на протяжении первых лет жизни происходит переключение дифференцировки с  $Th_2$  на  $Th_1$ , в течение этого времени ребенок предрасположен к развитию атопии, отмечается феномен «открытого окна» для внешней сенсибилизации и манифестации атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма).

### Атопия

Клинические признаки ОРИ весьма сходны с симптоматикой респираторных аллергических заболеваний – аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА). В этом случае аллергическая этиология бронхиальной обструкции или назальных симптомов, как правило, подтверждается ретроспективно. Так, в группе ЧБД, в т.ч. среди переносивших рецидивирующий бронхит, при углубленном обследовании 8,1 и 40% составили дети с недиагностированной БА среди 2431 и 90 обследованных пациентов, соответственно [12, 13], а у 80% детей с БА в анамнезе имели место частые респираторные заболевания (до 5–10 раз в год) [14].

В педиатрической практике наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика

между повторными эпизодами обструктивного бронхита и БА, поскольку у 30–85% детей приступы БА провоцируют респираторные инфекции, которые являются у них важнейшими триггерами обострений БА. Кроме того, тяжелый бронхит, фенотипически не отличимый от тяжелого приступа БА, служит фактором риска развития БА у детей. В группу повышенного риска попадают 14% детей, у которых регистрировались свистящие хрипы в раннем возрасте. К группе риска БА, по данным классического Тусонского исследования, относятся дети младшего возраста с частыми повторными эпизодами свистящего дыхания. Положительный прогностический индекс астмы имеют дети до 3 лет с частыми эпизодами хрипов и 1 большим (наличие БА или атопического дерматита/экземы у родителей) или 2 малыми критериями (эозинофилия 4% и выше, наличие хрипов вне связи с вирусной инфекцией дыхательных путей, аллергический ринит). Предсказательная ценность положительного результата для 6-летних детей по БА составила 48%. В свою очередь у детей с отрицательным прогностическим индексом предсказательная ценность отрицательного результата по БА – 92% [15].

Инфекции респираторного тракта могут провоцировать обострения БА, а больные БА более подвержены респираторным инфекциям, чем здоровые. В настоящее время детально изучены разнообразные иммунологические и неспецифические механизмы вирус-индуцированной БА. Первые включают в себя выработку специфических IgE, развитие гиперчувствительности замедленного типа. Синтез IgE может быть обусловлен как особенностями макроорганизма, так и биологическими свойствами возбудителя. Обострение БА на фоне вирусных инфекций связывают с повышенной выработкой ИЛ-4 и -5 вследствие аномальной  $Th_2$ -поляризации лимфоцитов, характерной для этих больных, в то время как здоровые люди отвечают на вирусную инфекцию активацией  $Th_1$  клеток и выработкой ИФН- $\gamma$ .

Высокие титры специфических IgE-антител при респираторно-синцициальной (РС) инфекции объясняют уникальными биологическими свойствами РС-вируса, G-гликопротеин которого обладает способностью стимулировать выделение  $Th_2$ -лимфоцитами ИЛ-4 и -5 за счет слабой интерферогенной активности [17]. Вирусы, действуя через неспецифические механизмы, и у лиц без предрасположенности к аллергии, ранее здоровых, создают в респираторном тракте все необходимые условия для формирования гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития БА. Это становится возможным в условиях повреждения эпителия дыхательных путей, ухудшения мукоцилиарного клиренса и реологии мокроты, активной выработки медиаторов воспаления, в частности ИЛ-1, -2, -6, -8, -11, лейкотриенов и интенсификации свободнорадикального окисления липидов в бронхиальной стенке с развитием воспалительного отека и анатомического сужения дыхательных путей, дисфункции местной нервной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов (дисбаланс парасимпатической иннервации за счет сенсибилизации ирритантных рецепторов и утраты  $M_2$ -мускариновых рецепторов, снижение  $\beta$ -адренергической иннервации, активация нехолинэргической нервной регуляции). Через нервные пути включаются бронхоконстрикторные рефлексы, и усиливается выделение слизи и серозного экскрета. Одновременно прямым путем и через нейромедиаторы активируются тучные и другие клетки слизистой оболочки, поэтому и при неатопических вариантах астмы отмечают определенную эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки. Нарушение клиренса содержимого бронхов и повышение проницаемости поврежденного эпителия создает возможность дополнительного их инфицирования бактериями и усиления проникновения через слизистую оболочку бронхов ингалированных аллергенов и токсических веществ [17–20]. Таким образом, инфекция и аллергия у больных БА взаимно потенцируют друг друга.





В различных возрастных группах существуют различия в спектре основных ОРИ, приводящих к обострениям БА (табл. 1).

Отмечена сезонная взаимосвязь между частотой госпитализаций по поводу БА и увеличением числа эпизодов ОРИ. Интересно, что в школьном возрасте в отличие от младенцев наиболее часто обострения БА вызывает не РС-вирус, а риновирус. Так, в исследовании, проведенном в муниципальных медицинских учреждениях Великобритании и включавшем 108 детей в возрасте 9–11 лет, продолжительностью 13 нед., при обострении БА обнаруживали следующие вирусы: риновирус/энтеровирус – в 147 случаях, коронавирус – в 38, вирус группа – в 21, вирус парагриппа – в 21, РС-вирус – в 12 случаях [22].

Вирус-индуцированную БА наряду с астмой, индуцированной аллергенами, физической нагрузкой и неизвестной этиологии, у детей выделяют в отдельный фенотип [23]. Распознавание фенотипов БА может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии заболевания (рис. 3). Обязательный вопрос, который должен быть задан при обследовании пациента: чувствует ли ребенок себя здоровым в период между эпизодами заболевания? Если ответ на этот вопрос утвердительный, в первую очередь следует рассмотреть возможность наличия вирус-индуцированной БА

Таблица 1. Респираторные вирусы, приводящие к обострениям бронхиальной астмы, в зависимости от возраста (в порядке убывания значимости) [по 21]

Возраст	Дошкольный (0–4 лет)	Школьный (5–16 лет)	Взрослые (старше 16 лет)
Респираторный вирус	Респираторно-синцитиальный вирус Вирусы парагриппа 1–3 типов Вирусы гриппа Риновирус Коронавирус	Риновирус Вирусы гриппа Вирусы парагриппа 1–3 типов Респираторно-синцитиальный вирус	Вирусы гриппа Риновирус Респираторно-синцитиальный вирус

и БА, вызванной физической нагрузкой. Для любого из этих фенотипов допустимо наличие у ребенка атопических состояний, что должно быть объективно доказано. Если ребенок не чувствует себя здоровым в периоды между развитием клинической симптоматики и не соответствует критериям двух вышеуказанных фенотипов, возможно наличие у него состояния сенсibilизации (при БА, индуцированной аллергеном, или БА неизвестной этиологии). В последнем случае вероятен широкий спектр этиологических факторов, включая экспозицию неизвестным аллергеном или раздражающим веществом. Таким образом, стойкость проявлений БА у детей в течение года – ключевой дифференциальный признак фенотипа заболевания. Рекомендуется выполнение скарификационных тестов или определение

специфических IgE *in vitro*. Выявление сенсibilизации является подтверждением фенотипа аллерген-индуцированной БА. Отсутствие специфичного аллергического триггера может указывать на фенотип неаллергической БА. Однако вероятность наличия данного фенотипа необходимо рассматривать с осторожностью, поскольку невозможность идентифицировать аллергический триггерный феномен может являться лишь свидетельством того, что он просто не был обнаружен.

Склонность к рецидивирующим респираторным инфекциям затяжного характера, устойчивым к стандартным методам терапии часто позволяет заподозрить наличие аллергии. Огромное значение в диагностике аллергических болезней имеет сбор анамнеза. Следует определить длительность сохранения симпто-

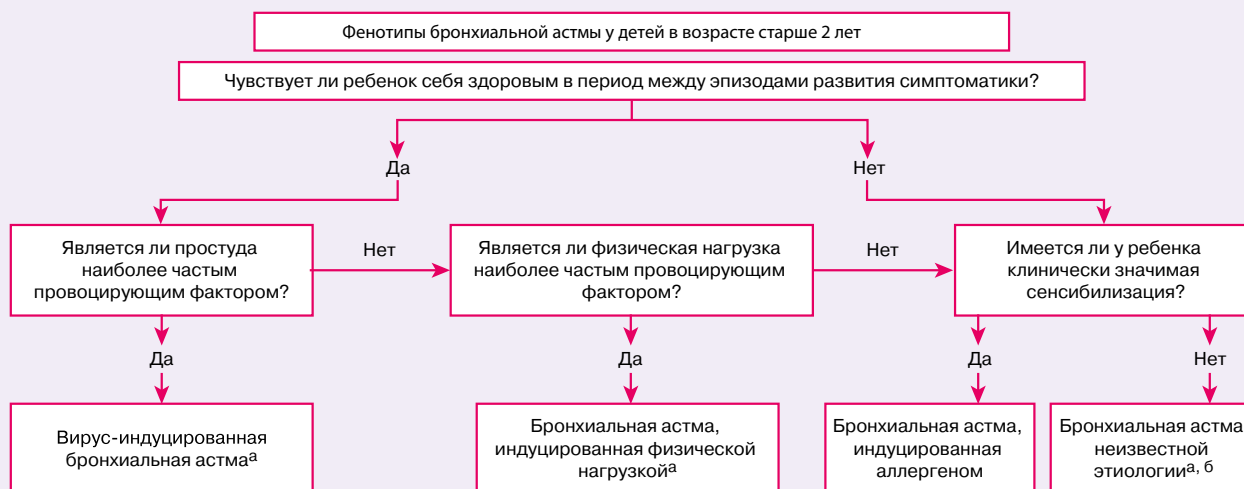
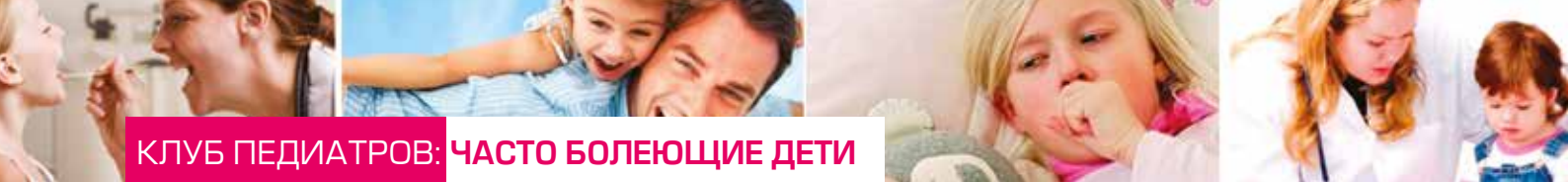


Рисунок 3. Идентификация фенотипов бронхиальной астмы

Примечание. <sup>а</sup> – у ребенка могут также отмечаться атопические состояния; <sup>б</sup> – сюда могут относиться различные этиологические факторы, включая экспозицию неизвестных аллергенов или раздражающих веществ. (По Bacharier L.B. et al. Allergy. 2008; 63 (1): 5–34).



мов, связь их начала или прекращения с временем года, сменой места жительства или жилища, появлением в доме домашнего животного, возможным затоплением квартиры (плесневые грибы), провоцирующими факторами, такими как действующие сезонно или круглогодично аллергены, неспецифические раздражители (сигаретный дым, холодный воздух, химические пары, резкие запахи).

Бронхиальная астма и/или аллергический ринит (АР) вероятны у детей с кожными аллергическими проявлениями (атопический дерматит) на первом году жизни, развитием первого эпизода бронхиальной обструкции в возрасте старше 1 года, высоким уровнем специфических IgE-антител или положительными результатами кожных аллергопроб, эозинофилией периферической крови, а также у детей, имеющих родителей (чаще мать) и в меньшей степени других родственников с atopическими заболеваниями, перенесших 3 и более эпизода бронхиальной обструкции, в особенности без подъема температуры тела и после контакта с неинфекционными триггерами. Важна оценка факта элиминации аллергена (улучшение состояния после прекращения контакта с причинно значимым аллергеном, например, при смене места пребывания, помещения, при госпитализации). Для диагностики БА, согласно рекомендациям GINA (2014), также необходимо оценивать частоту эпизодов свистящего дыхания (например, более 1 раза в мес.), наличие кашля или свистящего дыхания, вызванного физической нагрузкой; кашля, особенно ночного, вне вирусных инфекций; отсутствие сезонной вариации в возникновении свистящего дыхания; симптомы, персистирующие после 3-летнего возраста и/или появляющиеся или ухудшающиеся в присутствии/на фоне воздушных аллергенов (клещи домашней пыли, домашние животные, тараканы, грибы), физической нагрузки, пыльцы, сильных эмоций, табачного дыма. До полного выздоровления от ОРИ ребенка с БА проходит более 10 сут. У больных БА эффективны  $\beta_2$ -

Таблица 2. Рецидивирующие респираторные симптомы: инфекция или аллергия?

Признак	Атопия	Инфекция
Наследственность по atopическим заболеваниям	Да	Нет
Сопутствующий atopический дерматит	Да	Нет
Рецидивирующее течение	Да	Нет
Эффект элиминации аллергенов	Да	Нет
Лихорадка	Нет	Да
Эозинофилия периферической крови/мокроты/назального секрета	Да	Нет
Эффективность антибиотиков	Нет	Да
Эффективность антигистаминных препаратов	Да	Нет

агонисты: отмечается положительная динамика клинических симптомов бронхиальной обструкции после ингаляции [24]. При повторных эпизодах обструктивного бронхита в отличие от БА, что также возможно, семейный анамнез не отягощен по atopическим заболеваниям, нет внелегочных проявлений atopии, регистрируется нормальный уровень специфических IgE, обструкция не имеет приступообразного характера и не связана с воздействием неинфекционных экзогенных аллергенов.

Своевременная диагностика АР у больных БА, и БА у больных АР крайне важна, т.к. эти заболевания тесно связаны между собой, могут отягощать течение друг друга и обуславливают особенности выбора терапии. В согласительном документе ARIA (2008) отмечено, что около 80% астматиков имеют АР, и у 10–40% больных АР имеется БА [25]. У пациентов, страдающих АР, в 3 раза больше шансов заболеть БА по сравнению со здоровыми индивидуумами, и, как правило, ринит предшествует формированию астмы (у 32–49% пациентов). Для диагностики АР важно установить наличие симптомов в момент обращения к врачу, включая зуд, чихание, ринорею, степень заложенности носа, боль в области придаточных пазух носа. Характерными и специфичными для АР у детей являются симптомы-эквиваленты зуда: «аллергический салют» (утирание

носа движением руки вверх и кнаружи), гримасы, появление поперечной складки на спинке носа. В табл. 2 представлены критерии для дифференциальной диагностики инфекционной и atopической этиологии респираторных симптомов.

Среди перечисленных признаков особого внимания заслуживает повышение температуры тела. Лихорадка с явлениями ОРИ может как предшествовать приступу БА, обострению АР, так и развиваться вслед за ними. Это связано со взаимным действием вирусов и atopических агентов на слизистую оболочку респираторного тракта в виде повышения проницаемости стенки и развития воспаления. Вместе с тем лихорадка во время приступов БА наблюдается сравнительно редко. Так, из 202 обследованных в стационаре детей она была зафиксирована у 18,8%, в основном у детей младше 5 лет (13,3%), при этом тяжесть БА находилась в обратной зависимости от степени выраженности лихорадки: у детей с тяжелым течением приступного периода заболевания лихорадка обычно отсутствовала, в то время как при легком течении она наблюдалась часто [26]. Среди причин отсутствия лихорадки у большинства детей с обострением БА обсуждаются тахипноэ во время приступа, усиливающее теплоотдачу за счет испарения; непирогенность цитокинов, участвующих в патогенезе БА (ИЛ-4 и -5); повышение содер-



жания кортизола в крови, который является противовоспалительным фактором [26, 27].

В Международных рекомендациях по БА у детей рабочей группы из 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) выделяют 4 варианта рецидивирующего свистящего дыхания у детей [23].

Транзиторные приступы свистящего дыхания. Могут наблюдаться у детей первых 2–3 лет жизни, но после 3 лет не повторяются.

Неатопическая бронхиальная обструкция. Обычно возникает на фоне вирусной инфекции и имеет тенденцию к уменьшению степени выраженности в старшем возрасте.

Персистирующая БА. Обструкция сочетается со следующими факторами:

- ❖ клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным уровнем общего IgE в крови (в этой связи необходимо отметить, что эксперты GINA не считают повышение общего IgE маркером атопии в связи с высокой вариабельностью данного показателя [24] – прим. авт.);
- ❖ специфической IgE-опосредованной сенсibilизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем;
- ❖ сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях;
- ❖ наличием БА у родителей.

Тяжелая интермиттирующая обструкция. Редкие острые приступы, сочетающиеся с минимальной заболеваемостью в периоды между респираторными заболеваниями и характерными проявлениями атопии (экзема, аллергическая сенсibilизация, эозинофилия периферической крови). Частота рецидивирования приступов свистящего дыхания наиболее высока у детей первого года

жизни. По данным продолжительного популяционного проспективного исследования, по крайней мере один эпизод обструкции возникает в этом возрасте у 50% всех детей. У детей с рецидивирующими эпизодами обструкции повышен риск развития персистирующей БА в подростковом возрасте, а при наличии атопии выше вероятность сохранения обструкции.

Таким образом, с учетом представленных данных основной задачей диагностического алгоритма у пациентов, относящихся к группе ЧБД, представляется максимально раннее выявление детей с аллергическими заболеваниями и выделение их из группы часто болеющих. Необходимо помнить, что установление диагноза БА – всегда в интересах ребенка. Это связано с тем, что позволяет рассматривать респираторные симптомы (эпизоды бронхиальной обструкции, кашель) не в качестве проявлений РПИ, а как хроническое аллергическое заболевание легких, каким является БА, что обеспечивает преэминентность ведения и наблюдения больных, позволяя назначить базисную терапию БА и достигнуть контроля болезни. Под контролем БА понимают устранение проявлений заболевания на фоне текущей базисной противовоспалительной терапии.

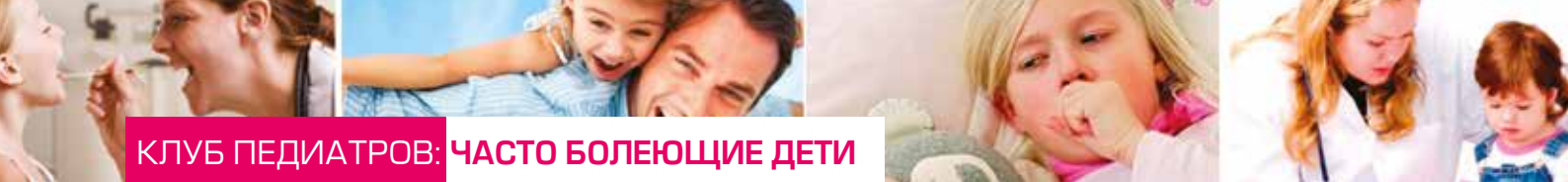
Для базисной терапии БА у детей используют такие же классы препаратов, как и у взрослых. Кроме того, помимо недостаточной доказательной базы эффективности, в особенности в дошкольном возрасте [24], имеют ряд недостатков, которые могут повлиять на выполнение врачебных рекомендаций пациентами, в т.ч. необходимость частого введения (2–4 раза в сут.) и неприятный вкус, о котором сообщали до 20% больных. Между тем известно, что такие факторы, как сложность введения лекарственных препаратов и частота дозирования, связаны с низкой приверженностью пациентов к терапии. Низкая комплаентность в этих случаях – одна из причин неэффективности препарата, эффективного в идеальных условиях клинического исследования, в реальной клини-

ческой практике. Именно поэтому новые действенные, хорошо переносимые и простые в применении лекарственные средства могут улучшить выполнение рекомендаций врача у детей с БА. К таким препаратам прежде всего относится антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст натрия.

Согласно рекомендациям GINA (2014), антилейкотриеновые препараты и ингаляционные глюкокортикоиды в низких дозах относятся к препаратам первой линии в группе контролирующего течение заболевания [24]. У значительной части пациентов детского возраста антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются предпочтительными. Причинами этого служат их высокая эффективность при наиболее частых фенотипах БА у детей (вирус-индуцированная БА и БА, вызванная физической нагрузкой), высокая комплаентность, а также распространенная как среди родителей пациентов, так и среди врачей стероидофобия. Препараты указанной группы рекомендованы при свистящих хрипах, вызванных вирусами, обеспечивают защиту от бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой, в течение нескольких часов после приема. Патогенетическим обоснованием включения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в программу базисной терапии БА является значимость лейкотриенов для развития основных механизмов бронхиальной обструкции при этом заболевании, а также недостаточная эффективность глюкокортикоидов в подавлении синтеза лейкотриенов. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с БА ответ на разные виды препаратов может варьировать. К предикторам ответа на антагонисты лейкотриеновых рецепторов относятся возраст младше 10 лет, высокие уровни лейкотриенов в моче [28].

Эффективность монтелукаста натрия доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых участвовали дети, начиная с раннего возраста. В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 689 детей в возрасте





2–5 лет с персистирующей БА монте-лукаст в дозе 4 мг обеспечил достоверное клинически значимое улучшение параметров контроля астмы в виде снижения индекса дневных и ночных симптомов, снижения потребности в пероральных глюкокортикоидах для лечения обострений, увеличения доли дней без симптомов астмы; также прием препарата снижал число эозинофилов в периферической крови. Назначение препарата после 12 нед. «заслепленной» терапии в течение 36 нед. (контролируемая открытая фаза для оценки переносимости при длительном приеме) показало его хорошую переносимость. Не было отмечено клинически значимых различий между монтелукастом и стандартной терапией по частоте развития нежелательных явлений [29]. В исследовании PREVIA, включавшем 522 ребенка в возрасте 2–5 лет, в течение 12 мес. лечения монте-лукаст, принимаемый в дозе 4 мг 1 раз в сут., по сравнению с плацебо статистически значимо снижал частоту обострений (32%;  $p \leq 0,001$ ), связанных с ОРИ. Рассчитанная частота обострений составила 1,6 эпизодов в год в группе монте-лукаста по сравнению с 2,34 – в группе плацебо. На фоне терапии монте-лукастом на протяжении исследования снижалась частота использования глюкокортикоидов. В целом в группе монте-лукаста пациенты получали на 32% меньше гормонов, чем в группе плацебо (1,19 и 1,74 курсов в год, соответственно;  $p=0,024$ ), при этом использование ингаляционных глюкокортикоидов в группе монте-лукаста было на 40% ниже, чем в группе плацебо (0,66 и 1,10 курсов в год, соответственно;  $p=0,027$ ) [30]. Дополнительным пре-

имуществом антагонистов лейкотриеновых рецепторов является их использование у пациентов с АР, поскольку существование системной связи между АР и БА обуславливает рациональность применения единой терапии этих заболеваний. Среди терапевтических вмешательств при наличии у пациента одновременно АР и астмы антагонисты лейкотриеновых рецепторов удовлетворяют этому требованию. Аллергический ринит также является показанием для назначения монте-лукаста.

### Конституция

Существенный вклад в развитие частых респираторных и атопических заболеваний вносят конституциональные факторы. Для каждого конституционального типа характерны фенотипические особенности и предрасположенность к определенному ряду заболеваний. Конституция предопределяет индивидуальные особенности функционирования систем организма и реагирования на внешние и внутренние стимулы. Среди ЧБД можно выделить группу детей, обладающих сходными фенотипическими и физиологическими параметрами, которые вместе принято называть лимфатико-гипопластической аномалией конституции, или диатезом [31]. Важным маркером этого типа конституции является наличие стойко увеличенной вилочковой железы в момент обследования или в анамнезе. Подтверждение увеличения тимуса возможно по данным ультразвукового и рентгенологического исследования (рис. 4).

В настоящее время принято считать, что тимомегалия обусловлена

гипофункцией увеличенного правильно сформированного тимуса и развивается под влиянием врожденной или приобретенной дисфункции нейроэндокринной системы. Врожденное поражение центральной нервной системы приводит к нарушению продукции аденогипофизом тропных гормонов. В случае снижения продукции адренокортикотропного гормона и сохранения продукции соматотропного гормона развивается вторичная недостаточность надпочечников и вызванная ею тимомегалия. При этом увеличение тимуса происходит за счет незрелых кортизол-чувствительных лимфоцитов, локализующихся в корковом веществе вилочковой железы, апоптоз которых в условиях дефицита глюкокортикоидов снижен [32–35]. Помимо нарушения содержания адренокортикотропного и соматотропного гормона у детей с тимомегалией отмечается дефицит кортизола,  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующего гормона, паратормона, нарушается взаимосвязь тиреотропного гормона с гормонами щитовидной железы. Эндокринные нарушения и дефицит тимических гормонов обуславливают возникновение своеобразных иммунных нарушений, преимущественно клеточного звена иммунитета. При углубленном обследовании у детей этой группы был установлен низкий уровень сывороточной тимической активности, отражающий продукцию гормонально активных пептидов эпителием тимуса. Иммунная недостаточность у детей с тимомегалией характеризуется избыточной пролиферацией, но задержкой созревания Т-лимфоцитов; по-видимому, гиперпродукцией



**Рисунок 4.** Рентгенограммы органов грудной клетки с тимомегалией. Определяется расширение верхнего средостения за счет суммации с тенью увеличенной вилочковой железы различной степени (А–В)



ими интерлейкинов и повышенной чувствительностью к интерлейкинам лимфоцитов и макрофагов; задержкой миграции Т-лимфоцитов из крови и лимфоидных органов при стрессе из-за низкой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; в условиях антигенной стимуляции – чрезмерной пролиферацией В-лимфоцитов с развитием генерализованной гиперплазии лимфоидной ткани; дисиммуноглобулинемией с относительным дефицитом IgA и преобладанием IgM и IgE. Кроме того, при инфекционных заболеваниях у данного контингента детей в связи с недостаточной реакцией на стресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы задерживается акцидентальная инволюция тимуса. В условиях дефицита тимических гормонов, нарушения функционирования Т-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемии закономерно отмечается и дисфункция системы мононуклеарных фагоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов [32, 33, 36, 37]. Таким образом, снижение уровня функциональной активности вилочковой железы ведет к частым повторным респираторным инфекциям (прежде всего вирусным), контролируемым Т-звеном иммунной системы. Дети раннего возраста с тимомегалией относятся к группе часто болеющих: от 60 до 90% из них болеют ОРИ 4 и более раз в год. Особенности респираторных инфекций у детей с тимомегалией являются склонность к затяжному и рецидивирующему течению, высокая частота развития нейротоксикоза и генерализации процесса, присоединение бактериальных осложнений [32, 33, 38]. Важно, что РРИ у детей с тимомегалией возникают после контакта с больными ОРИ. Кроме того, в анамнезе у них часто (12,2%) регистрируют БА [32]. Частота тимомегалии у детей с БА составляет 11% [14].

Склонность к РРИ – не единственная особенность детей с лимфатико-гипопластическим типом конституции. У детей с тимомегалией чаще выявляют аномалии развития сердца и аорты, предрасположенность к атерогенному сдвигу

липидного обмена, дисбаланс обмена веществ. Эти дети быстро утомляются, плохо переносят интенсивные и длительные физические нагрузки, неадекватно реагируют на стрессовые ситуации с возможностью развития острой надпочечниковой недостаточности [32, 33, 38].

Таким образом, своевременное выделение детей с лимфатико-гипопластической конституцией из когорты часто болеющих необходимо для адекватного последующего наблюдения с учетом всех особенностей их физиологии. Это представляется особенно актуальным в связи с возможностью эффективной иммунокоррекции тимической недостаточности у детей с тимомегалией иммуномодуляторами из группы пептидов тимуса и тимомиметиков, включающей их синтетические аналоги.

### Иммунодефициты

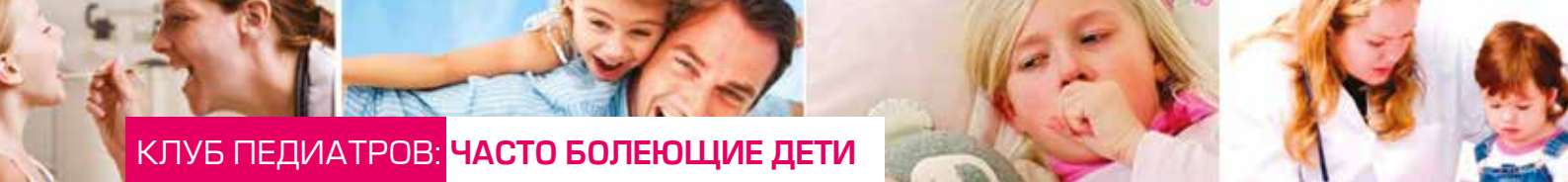
Как известно, ЧБД – не нозологическая форма, не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющими стойких органических нарушений. Действительно, наличие первичного имму-

нодефицита (ПИД), генетически детерминированного состояния, при котором функция определенного звена иммунной системы выпадает полностью, – основание для исключения ребенка из группы ЧБД, тем более, что ПИД характеризуются настолько тяжелыми проявлениями (табл. 3), что данные пациенты не входят в группу ЧБД, а, как правило, находятся на стационарном лечении.

При тяжелых формах ПИД дети начинают болеть уже на первом году жизни. Гнойно-воспалительные заболевания носят затяжной характер, устойчивы к стандартным схемам терапии. Для детей с ПИД помимо бронхолегочных заболеваний также характерны поражения кожи, подкожной клетчатки, желудочно-кишечного тракта, суставов и поствакцинальные осложнения после иммунизации живыми вакцинами. В целом эти дети значительно отличаются от группы часто болеющих по уровню общей и респираторной заболеваемости, характеру и течению болезни. Для ПИД характерно хроническое или рецидивирующее течение, склонность к прогрессированию, множественные поражения различных органов и тканей, восприимчивость к малопатогенным и нескольким возбудителям одновременно, отсутствие выраженно-

Таблица 3. **Первичные иммунодефициты: 12 настораживающих признаков у детей [45]**

1. Положительные данные о наследственном анамнезе по первичным иммунодефицитам
2. 8 или более гнойных отитов в течение года
3. 2 или более тяжелых синусита в течение года
4. 2 или более пневмонии в течение года
5. Антибактериальная терапия, проводимая на протяжении более 2 мес., без эффекта
6. Осложнения при проведении вакцинации ослабленными живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит)
7. Нарушение пищеварения в грудном возрасте с/без хронических поносов
8. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или органов
9. 2 или более висцеральных инфекции (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис)
10. Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек в течение первого года жизни
11. Хроническая реакция «трансплатат против хозяина» (например, неясные эритемы у детей грудного возраста)
12. Рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичными микобактериями (не только однократные шейные лимфадениты)
13. Необходимо наличие 2 и более признаков!



го эффекта от лечения [46, 47]. При лабораторном обследовании у детей с ПИД выявляют четкие изменения иммунологических параметров, характерные для определенной нозологической формы иммунодефицита, однако окончательно подтверждает диагноз определенная мутация в тех случаях, когда локализация и вариант нарушения гена четко установлены. Таким образом, для ПИД в настоящее время определены четкие диагностические критерии, позволяющие поставить предположительный, вероятный или достоверный диагноз [47]. Результаты собственных исследований свидетельствуют о чрезвычайной редкости (не более 1,8% среди всех умерших детей, по данным аутопсии за 10-летний период в многопрофильной 1000-кочечной детской больнице) данных генетических синдромов, сопровождающихся тяжелыми необычными инфекциями, лимфопенией и высоким уровнем смертности [48].

При исследовании иммунного статуса у ЧБД определяются разнообразные отклонения, которые носят функциональный характер: низкая способность лейкоцитов к продукции интерферонов; нарушение завершенности и резервных возможностей фагоцитоза; гипои иммуноглобулинемия А и G; снижение содержания секреторного IgA; снижение хелперной активности Т-лимфоцитов, CD3+, CD4+ лимфоцитов; нарушение выработки специфических антител; преобладание Th<sub>2</sub>-лимфоцитов [49]. Однако в ряде случаев эти изменения, в особенности при отсутствии очевидных клинических признаков повышенной восприимчивости к инфекциям, являются артефактами или обуслов-

лены использованием необоснованно заниженных возрастных норм [46]. Не исключено также, что данные функциональные изменения являются результатом вторичного вирус-индуцированного иммунодефицита у детей с частыми вирусными инфекциями. Сведения о частоте вероятных ПИД у ЧБД, диагностированных на основании иммунологических параметров, существенно разнятся, и очевидно зависят как от числа включенных пациентов, так и от используемых методик и критериев (табл. 4).

Как видно из табл. 4, наиболее часто у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями регистрируют «малые» формы гуморальных иммунодефицитов (транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA, дефицит специфического антителообразования, дефицит подклассов IgG<sub>1-4</sub>). Эти состояния характеризуются вариабельной клинической манифестацией, не приводят к жизнеугрожающим инфекциям. Транзиторную младенческую гипогаммаглобулинемию часто расценивают как крайний вариант нормы, пограничное состояние или проявление «позднего иммунологического старта». Другими словами, некоторые дети ее «перерастают». Полагают также, что умеренная недостаточность отдельных подклассов IgG наблюдается очень часто, но значение этого трудно оценить, поскольку результатам соответствующих определений не всегда можно доверять.

По наблюдениям Н.В. Зиновьевой и соавт. (2005), обследовавших 90 ЧБД, иммунодефициты чаще диагностируют у больных, переносящих

ОРИ с частотой более 8 раз в год (70%) и болеющих рецидивирующими смешанными вирусно-бактериальными и бактериальными инфекциями (74%) по сравнению с детьми, болеющими ОРИ менее 8 раз в год (29%) [13]. Вероятно, дети именно с таким осложненным течением РРИ, а не с банальными простудами и ринофарингитами, могут нуждаться в иммунологическом обследовании (табл. 5). Вместе с тем представляется справедливым заключение М.Н. Ярцева и соавт. (2006), что иммунная недостаточность имеет косвенное отношение к проблеме ЧБД, которые более нуждаются в аллергологическом, чем иммунологическом обследовании, поскольку частота встречаемости АР/БА у ЧБД составляет 20–40%. Показанием для иммунологического обследования ЧБД может быть только подозрение на ПИД, при котором иммунокоррекция и вакцинация неэффективны (неэффективность вакцинации в виде отсутствия выработки антител после иммунизации – один из критериев ПИД), а не попытка индивидуализированного, прицельного выбора иммуномодуляторов [46].

Для иммунореабилитации ЧБД используют большое число различных иммуномодуляторов, при этом наибольшую доказательную базу имеет рибосомальная иммунокоррекция.

### Другие факторы риска респираторных форм патологии

Объяснение склонности к РРИ не ограничивается указанными выше механизмами. В формировании контингента ЧБД определенная роль отводится экологическому состоянию

Таблица 4. Частота вероятных первичных иммунодефицитов у часто болеющих детей

Число детей	Частота первичных иммунодефицитов	Наиболее часто встречающиеся первичные иммунодефициты	Источник
7000	1,43%	Селективный дефицит IgA, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия	[46]
90	50%	Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA, дефицит специфических антител, дефицит подклассов IgG <sub>1-4</sub>	[13]
55	89%	Парциальный иммунодефицит	[50]





Таблица 5. 10 вопросов в беседе с родителями часто болеющих детей

1. Возраст ребенка?
2. Посещает ли ребенок детский сад? Если да, то с какого возраста?
3. Не испытывает ли ребенок стресса в семье?
4. Не курят ли дома?
5. Нет ли в окружении ребенка аллергенов?
6. Имеется ли у ребенка пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит?
7. Не отягощена ли наследственность по аллергическим заболеваниям?
8. Рецидивирующие респираторные инфекции протекают в виде ринофарингитов, или имеют место тяжелые бактериальные инфекции?
9. Отмечались ли у ребенка обструктивный бронхит/бронхиты?
10. Респираторные инфекции протекают с повышением температуры тела или с нормальной, субфебрильной (<38°C) температурой?

окружающей среды и воздействию неблагоприятных внешних факторов на состояние здоровья детей, прежде всего загрязненного атмосферного воздуха. При неблагоприятных метеоусловиях повышенная респираторная заболеваемость детей (увеличение частоты бронхитов, ларингитов) наблюдается даже после кратковременных промышленных выбросов. Число ЧБД, частота рецидивирующих и повторных обструктивных бронхитов – чувствительный индикатор экологического неблагополучия в зонах промышленного загрязнения воздуха, причем чаще всего страдают дошкольники. Снижение неспецифических факторов защиты слизистых оболочек респираторного тракта, повышение их проницаемости, нарушение механизмов самоочищения бронхов под действием загрязняющих веществ заметно снижают устойчивость организма к различным респираторным вирусам, которые в т.ч. являются важнейшими триггерами БА у детей.

Особое место среди потенциально опасных веществ занимает сигаретный дым. Пассивное курение, широко распространенное в России и не менее опасное, чем активное, в 2–3 раза повышает как респираторную заболеваемость в целом, так и процент детей с пневмониями, рецидивирующими бронхитами и БА [24, 53, 54].

Восприимчивость ребенка к респираторным инфекциям также зависит от эмоционального состояния, уровня самооценки. Социальное окружение и микроклимат в семье оказывают влияние на психику и здоровье ребенка. Состояние стресса и депрессии, в свою очередь, создает нейроэндокринный дисбаланс и угнетение реакций адаптации [55]. При частых повторных респираторных инфекциях у ЧБД развивается синдром послевиральной астении, ведущие симптомы которого – усталость, разбитость, слабость, недомогание, эмоциональные расстройства. Состояние астении и анергии после перенесенного заболевания способствует снижению устойчивости организма ребенка к неблагоприятным факторам и легкому повторному инфицированию.

Причины РРИ многочисленны и у каждого конкретного ребенка индивидуальны. К частым респираторным инфекциям могут приводить и недостаточное питание, и железодефицитная анемия, и хронические соматические и ЛОР-заболевания. Наконец, возрастные физиологические особенности иммунитета у детей, в особенности первых лет жизни, определяют существенное повышение их чувствительности как к инфекционным факторам среды, так и к экспозиции аллергенов. По мнению Ю.Е. Вельтицева (1996), дети вплоть до 4-летнего возраста биологически не готовы к постоянному пребыванию в коллективе. Это определяет многие требования к уходу за детьми и профилактике их заболеваний.

### Заключение

Перечисленное выше разнообразие причин формирования феномена ЧБД определяет включение демографических, конституциональных, медицинских, экологических, психологических факторов, социальных условий жизни семьи (число детей, необходимость посещения или возможность непосещения детского сада) в обязательный анализ при составлении индивидуальной программы реабилитационных и лечебно-профилактических мероприятий. В табл. 5 представлен возможный перечень вопросов родителям детей с частыми РРИ, ответам на которые следует уделить особое внимание при проведении дифференциальной диагностики. В большей степени данный пере-

чень содержит вопросы для дифференциальной диагностики инфекции и аллергии. Это крайне важно с учетом высокой (20–40%) частоты аллергических болезней у ЧБД и их гиподиагностики.

Таким образом, группа диспансерного наблюдения ЧБД неоднородна. Часть пациентов относится к детям с лимфатико-гипопластическим диатезом. При первичном обращении детей с частыми ОРИ особое внимание следует уделять критериям дифференциальной диагностики между атопическими и инфекционными причинами респираторных проявлений (см. табл. 2, 5). У ЧБД могут быть обнаружены аллергические заболевания и первичные иммунодефицитные состояния. На самых ранних этапах наблюдения данной группы пациентов очень важно выделить нозологически самостоятельные состояния и заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, первичный иммунодефицит), требующие принципиально иного подхода в диагностике, лечении и профилактике, нежели просто инфекции. Важно, чтобы наименование группы диспансерного наблюдения (ЧБД) не подменяло собой нозологический диагноз аллергии, как это, к сожалению, еще иногда происходит. От этого зависит своевременность оказания медицинской помощи ребенку, ее соответствие стандартам, качество жизни детей и их родителей. ■

*Список литературы находится в редакции*

# Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ пяти клинических случаев)



Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В.  
ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия представляет собой редкое генетически обусловленное нарушение остеогенеза, проявляющееся кальцификацией и окостенением мышц, сухожилий, связок, фасций и подкожных тканей в результате агрессивной пролиферации фибробластов. Заболевание, как правило, сопровождается врожденными скелетными аномалиями: клинодактилией первого пальца стоп, анкилозом первых межфаланговых суставов, а также сгибательно-приводящей контрактурой первых пальцев кисти. Хирургические попытки иссечения оссификатов у больных не приводят к успеху и способствуют прогрессированию. Представлено 5 клинических случаев пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией. Описано течение заболевания, клиническая картина, исходы хирургических вмешательств. Детально описаны ортопедические проявления болезни – как врожденные аномалии кистей и стоп, являющиеся ключом к ранней клинической диагностике, так и вторичные изменения. Представлены осложнения хирургического лечения. Рекомендуется проявлять настороженность в отношении данного заболевания при планировании операций по поводу гетеротопических оссификаций, а также при наличии соответствующих аномалий кистей и стоп.

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) (код по МКБ-10 – М61.1) представляет собой редкое генетическое нарушение остеогенеза, при котором происходит окостенение мышц, сухожилий, связок, фасций, подкожных тканей [14]. Частота встречаемости составляет 1 случай на 2 млн. человек. У болезни нет расовой, половой, географической предрасположенности [9].

Впервые в литературе описание этого заболевания представил J. Patin в 1648 г. [цит. по 4]. В мировой литературе описано от 300 до 1000 случаев этого заболевания. В отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные ПОФ [1, 2, 3, 5, 7]. Наиболее подроб-

но и на большом количестве пациентов (30 детей от 1,5 до 14 лет с проявлениями ПОФ, из них 2 случая с генетическим подтверждением) прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей изучена Т.В. Рябовой с соавторами [8].

**Этиология и патогенез.** Заболевание относится к врожденной наследственной патологии с аутосомно-доминантным типом наследования. За развитие прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии ответственна мажорная мутация Arg206His в гене ACVR1, локализованном в локусе 2q23–q24 [15]. Данный ген кодирует рецептор ACVR1 (активин-рецептор типа 1), который относится к семейству BMP-рецепторов. BMP

(bone morphogenetic protein) являются регуляторными белками, участвующими в процессе регуляции эмбрионального формирования костной ткани и постнатального восстановления костей скелета [11]. В большинстве случаев возникновение мутации Arg206His у больных ПОФ носит спорадический характер, однако описаны и семейные случаи данного заболевания [16].

ПОФ, как правило, сопровождается другими врожденными патологиями и скелетными аномалиями: клинодактилией первого пальца стопы и анкилозом первого межфалангового сустава (этот признак отмечается в 95% случаев заболевания), адактилией, дисплазией метафизов, короткими фалангами,

синостозом шейных позвонков, синостозом реберно-позвоночных сочленений, остеохондромами в проксимальной области большеберцовых костей, короткими широкими шейками плечевой кости, редкими волосами и т.д. [4, 8, 14].

Заболевание начинается с появления болезненных опухолевидных инфильтратов в мягких тканях с последующей их кальцификацией и оссификацией, что приводит к ограничению и скованности движений, вплоть до полного обездвиживания. Образование этих инфильтратов может провоцироваться ушибами, оперативными вмешательствами, внутримышечными инъекциями, однако патологические изменения могут возникать и без видимых причин [4]. Спровоцировать обострение заболевания могут не только травмы, но и гриппоподобные вирусные заболевания [18]. Появление инфильтратов сопровождается незначительным повышением температуры и покраснением кожи над ними. Наиболее часто они локализуются в паравертебральных мышцах, мышцах плечевого и тазового пояса или на шее. Однако они могут располагаться в любом месте на туловище или конечностях. В процесс вовлекаются не только мышцы, но и другие мягкие ткани, включая апоневрозы, связки, сухожилия. При гистологическом исследовании инфильтратов выявлено, что в основе развития прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии лежит агрессивная пролиферация фибробластов, которая приводит к компрессии мышечных волокон и их дистрофии. Мононуклеарные инфильтраты располагаются в сухожилиях, связках, фасциях и мышцах и нередко спаяны с подкожной соединительной тканью. В дальнейшем в области этих инфильтратов происходит отложение кальция, которое заканчивается оссификацией и окостенением [17].

Обызвествление распространяется вдоль мышцы в виде извитой виноградной лозы, которая ветвится, захватывая новые участки. Не все уплотненные очаги в дальнейшем оссифицируются. Характерно

волнообразное течение болезни, интервалы между обострениями могут быть достаточно велики [3]. Не наблюдается обызвествления мышцы сердца, диафрагмы, гортани, языка, сфинктеров и глазных мышц. Локализация первичного процесса чаще всего располагается в следующем порядке: шея, околопозвоночная зона, плечи и руки, голова, лицо, челюсти, таз и ноги [4].

Прогрессирующее течение ПОФ и выраженная оссификация ведут к тяжелым осложнениям, включая кривошею с вовлечением *m. sternocleidomastoideus*, деформации верхней половины грудной клетки, сколиоз и тугоподвижность суставов. Продолжительность жизни больных различна. Значительная часть больных умирает до 10–20 лет. В качестве наиболее частых причин летального исхода выступает легочная инфекция на фоне гиповентиляции вследствие поражения межреберных мышц. Описаны случаи смертельного исхода из-за истощения, обусловленного окостенением жевательной и глотательной мускулатуры [4].

При диагностике учитывают наличие врожденной патологии больших пальцев стоп (нередко в сочетании с патологией пальцев кистей) и внескелетные оссификаты. У детей дошкольного возраста, как правило, они возникают на шее, плечевом поясе и постепенно распространяются вниз. У детей старшего возраста оссификаты могут появляться в любых участках мягких тканей (мышцах, сухожилиях и др.), чаще вследствие травм любого генеза или на фоне гриппа и ОРВИ. Для выявления оссификатов широко используется компьютерная томография [10]. При подозрении на ПОФ необходим поиск мутаций в гене ACVR1 [8].

ПОФ вызывает большой интерес, так как расшифровка ее патогенеза может стать ключом к активному воздействию на регенерацию костной ткани при многих патологических процессах и к профилактике гетеротопической оссификации любого генеза. Уже сейчас экспериментально установлено,

что сыворотка крови пациентов с фибродисплазией включает растворимые факторы, которые могут усиливать дифференциацию остеообластов [12]. Появление первого очага окостенения открывает долгий и неуклонный процесс превращения соединительной ткани в костную и, по-видимому, чем раньше он начинается, тем быстрее происходит его развитие [6].

Различают три стадии развития окостенения [3]:

I стадия – инфильтрация: разрастание молодой ткани и вторичные дегенеративные изменения в мышцах. Рентгенологически эти изменения не определяются, а гистологическое обследование выявляет воспалительные изменения в межмышечной соединительной ткани с ее отеком, круглоклеточной инфильтрацией и появлением кистоподобных образований.

II стадия – фиброзная индурация соединительной ткани, ее рубцевание с вторичной атрофией мышечной ткани. Рентгенологически обнаруживаются «нежные» тени типа костной мозоли.

III стадия – окостенение: образование костной ткани в местах поражения мягких тканей, что отчетливо проявляется на рентгенограммах интенсивными тенями.

Патоморфологическая картина свидетельствует, что по своему строению вновь образованная кость ничем не отличается от нормальной. Очаги костной ткани постепенно увеличиваются, сливаются между собой, принимая ветвистую форму с губчатым веществом в глубине и компактным в поверхностных отделах кости. В более старых костных образованиях среди балок появляется костный мозг [3].

Прогноз при ПОФ считается неблагоприятным, однако известны примеры спонтанного регресса изменений, и вопреки общепринятому мнению, C.R. Wheelless считает, что со временем объем гетеротопической кости может уменьшаться [20].

Лечение с использованием кортикостероидов, проведенное R.S. Illingworth, привело к ремиссии



заболевания в течение 16 лет, но только у одного пациента из двух, что позволило автору считать, что кортикостероиды могут играть некоторую роль в лечении ПОФ [13].

В настоящее время идет работа над генными блокаторами мутации в гене ACVR1/ALK2. В апреле 2011 года учеными университета Томаса Джефферсона опубликована работа по применению ретиноевой кислоты для лечения гетеротопической оссификации лабораторным мышам. Препарат показал свою действенность как в генетически обусловленной, так и в посттравматической оссификации [19].

На сегодняшний день наиболее существенно своевременная диагностика данного заболевания до появления развернутой клинической картины и прогрессирования оссификации. Это позволит избежать ряда возможных негативных последствий инвазивных процедур и операций. Особое место в клинической картине заболевания занимают врожденные аномалии развития переднего отдела стоп. Как правило, до появления оссификатов они являются наиболее ярким клиническим проявлением ПОФ. Оссификаты в области различных мышц

появляются в более старшем возрасте (наиболее ранние описания соответствуют 10 месяцам жизни как результат хирургического вмешательства и 1,5 годам после перенесенного ОРВИ).

Под нашим наблюдением находятся 5 пациентов – 2 мальчика и 3 девочки (10 месяцев, 3 года, 7, 14 и 16 лет). Все пациенты обследовались клинически и рентгенологически. Выполнялись обзорные рентгенограммы конечностей и позвоночника в стандартных проекциях, рентгенограммы стоп в прямой и боковой проекциях и рентгенограммы кистей в прямой проекции; при необходимости – рентгенограммы черепа. По показаниям производились компьютерная и магнитно-резонансная томографии позвоночника и конечностей.

Поводом для обращения в отделение у всех пациентов были деформации переднего отдела стоп, приводящие к косметическому дефекту, затруднению при подборе и ношении обуви (рис. 1).

У четырех детей к моменту обращения также имелись нарушения более общего характера (пальпируемые образования по ходу различных мышц и мышечных групп,

ограничение амплитуды движений в суставах, нарушение походки) (рис. 2). У ребенка 10 месяцев оссификаты отсутствовали, и диагноз ПОФ был поставлен по косвенным проявлениям.

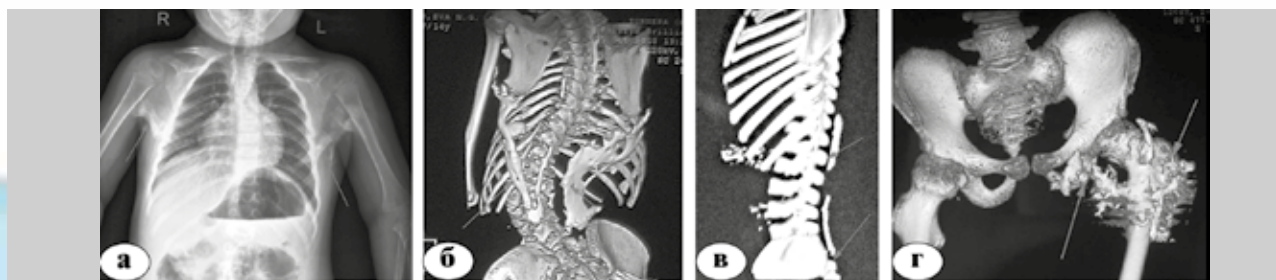
В анамнезе у двух пациентов появление оссификатов связано с перенесенным ОРВИ, у одного пациента уплотнения появились после занятий спортом, и у одной пациентки стремительное появление оссификатов произошло после хирургического вмешательства на тазобедренном суставе, что привело к резко выраженному болевому синдрому и анкилозу сустава. Два последующих вмешательства по удалению оссификатов привели к ухудшению ортопедического статуса, появлению новых образований (см. рис. 2 г).

Беременность и роды у всех матерей протекали без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен. Дети до появления первых симптомов болезни росли и развивались по возрасту.

При клиническом обследовании у всех пациентов отмечены амимичное выражение лица, неправильная форма черепа, визуально короткая шея, ограничение движений в шей-



**Рисунок 1.** Варианты пороков развития первого луча у пациентов с ПОФ: а – адактилия 1-го пальца у ребенка 2,5 лет с бурным прогрессированием заболевания; б – пациентка 7 лет; в – пациентка 16 лет; г – пациент 10 месяцев



**Рисунок 2.** Рентгенологическая картина патологической оссификации мышц у детей с ПОФ: а – пациент 2,5 лет; б – пациентка 16 лет; в – пациент 7 лет; г – пациентка 14 лет после хирургического вмешательства на шейке левой бедренной кости

ном отделе позвоночника. У всех пациентов имело место ограничение движений в плечевых суставах, у двух – в локтевых суставах. В тазобедренных суставах движения были ограничены у трех пациентов (у двух из них анкилоз тазобедренного сустава в порочном положении), в коленных суставах – у 2 пациентов. Движения в голеностопных суставах были в полном объеме у всех 5 пациентов.

У всех пациентов имелись деформации пальцев кистей различной степени тяжести (рис. 3).

У 4 пациентов вдоль позвоночного столба пальпаторно определялись плотные, безболезненные, несмещаемые образования, без изменения цвета кожных покровов над ними (рис. 4).

Наиболее показательным, на наш взгляд, является клинический пример пациента Б., который поступил в 10-месячном возрасте для хирургического лечения по поводу порока развития первых лучей кистей и стоп. Мать предъявляла жалобы на выраженную деформацию первых пальцев стоп и кистей, затруднения в подборе обуви, нарушение функционального схвата кистей.

Ребенок родился от третьей беременности на сроке 38 недель, кесаревым сечением; оценка по Апгар 7–8 баллов; вес при рождении 3400; рост 52 см. Развивался в соответствии с возрастом. Деформация стоп и кистей выявлена с рождения. Обращают на себя внимание амимичное лицо, неправильная форма черепа, сглаженность поясничного лордоза, укорочение шеи, ограничение амплитуды движений шейного отдела позвоночника. Амплитуда движений в крупных суставах верхних и нижних конечностей не ограничена. Отмечается гипоплазия первых пальцев кистей и первых пястных костей. Сгибание в первых пястно-фаланговых суставах ограничено, а в межфаланговых суставах подвижность отсутствует. Имеет место клинодактилия первых пальцев стоп (см. рис. 1 д), натоптыш (рис. 5 а) по наружной поверхности межфаланговых су-



Рисунок 3. Сгибательно-приводящие деформации первого пальца у детей с ПОФ: а – легкая степень; б – средняя степень тяжести; в – тяжелая степень

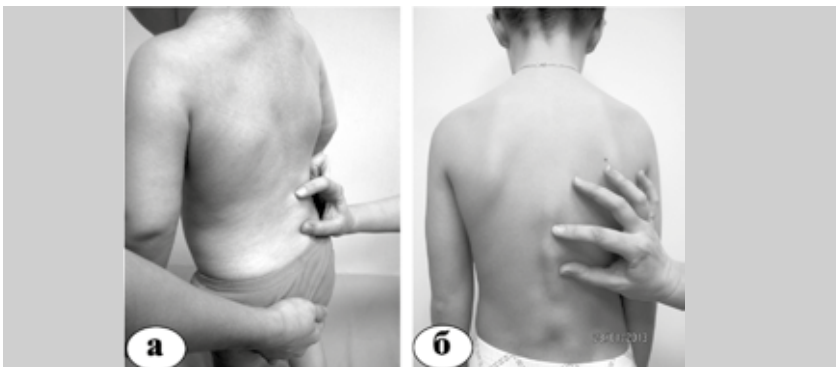


Рисунок 4. Подкожные несмещаемые плотные образования вдоль позвоночного столба у пациентов с ПОФ

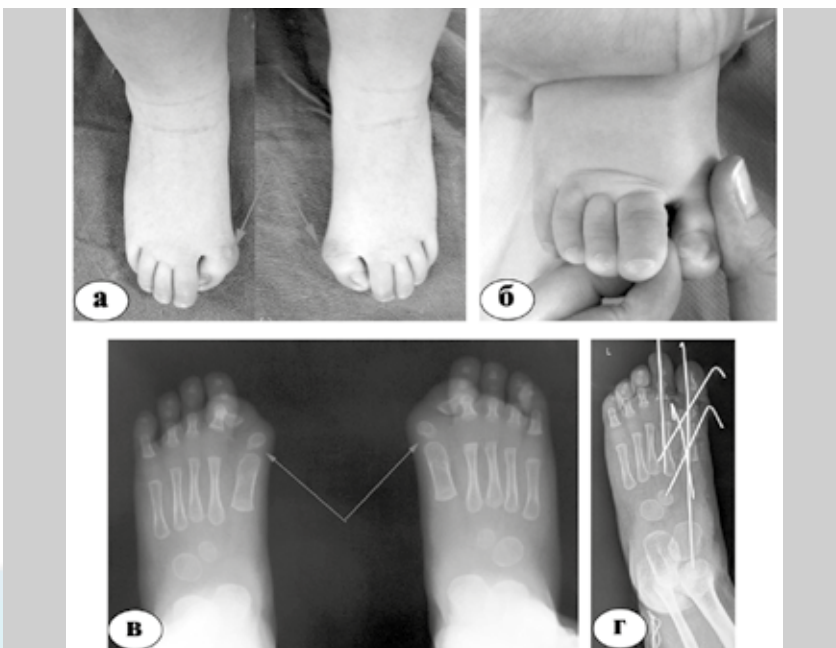


Рисунок 5. Фото и рентгенограммы стоп пациента Б., 10 месяцев: а – натоптыши в области плюснефаланговых суставов; б – пассивная коррекция деформации 1-го пальца; в – суставная щель плюснефаланговых суставов; г – рентгенограмма после оперативного вмешательства

ставов первых пальцев (рис. 5 б). На рентгенограммах прослеживается щель первого плюснефалангового сустава (рис. 5 в).

На основании клинико-рентгенологической картины у пациента был заподозрен диагноз ПОФ.

Однако в связи с малым возрастом ребенка, отсутствием оссификатов и наличием деформации, препятствующей ношению обуви, было принято решение о хирургическом лечении клинодактилии первых пальцев стоп.





**Рисунок 6.** Пациент Б., 1 год 2 мес.: а – внешний вид стоп после оперативного лечения на левой стопе; б, в – через 4 мес. после оперативного вмешательства

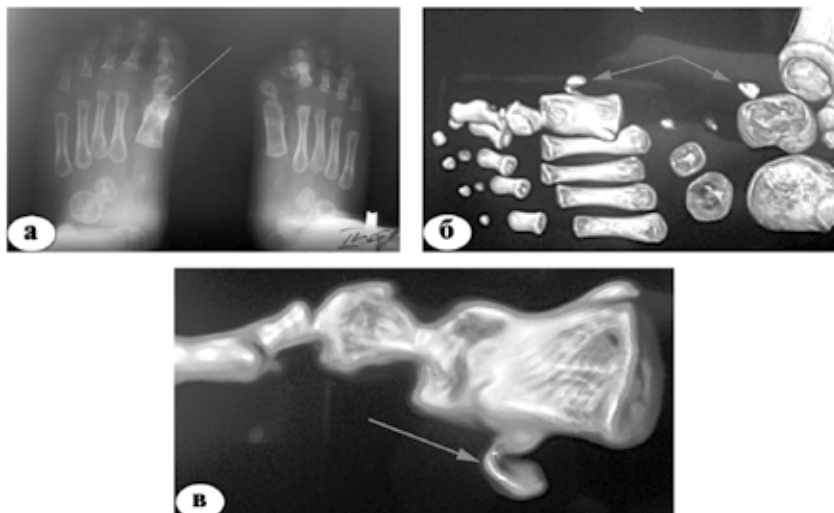
Пациенту проведено оперативное вмешательство – реконструкция первого луча левой стопы (релиз первого плюснефалангового сустава, удлинение сухожилий сгибателя и разгибателя первого пальца, корригирующая укорачивающая остеотомия первой плюсневой кости с фиксацией спицами) (рис. 5 г). Выполнена кожная пластика межпальцевого промежутка.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан для амбулаторного лечения в циркулярной гипсовой повязке до верхней трети левой голени.

Повторно пациент поступил через 4 месяца после оперативного вмешательства в возрасте 1 год 2 месяца в связи с наличием новообразования на тыльной поверхности левой стопы, которое появилось через 3 месяца после операции. При осмотре левой стопы выявлено, что первый палец находится в среднем положении, движения в плюснефаланговом суставе качательные, ногтевая пластинка изменена. По передней поверхности стопы послеоперационный рубец спаян с подкожной клетчаткой. У основания разреза пальпируется образование костной плотности, гиперемированное, безболезненное, несмещаемое, размером 0,7×0,5 см (рис. 6).

Рентгенологически выявлено наличие костного образования в зоне оперативного вмешательства. При компьютерной томографии визуализируются оссификаты в зоне оперативного вмешательства и проксимальных отделах (область таранной кости) (рис. 7).

Симптомокомплекс заболевания у пациента Б. в значительной степени соответствовал прогресси-



**Рисунок 7.** Рентгенограммы и СКТ пациента Б., 1 год 2 мес.: а – рентгенограмма стоп; б, в – СКТ левой стопы: оссификат по передней поверхности плюсневой кости, в области ранее проведенной остеотомии и оссификат в области шейки таранной кости (отмечены стрелками)

рующей оссифицирующей фибродисплазии, ранняя манифестация. В дальнейшем диагноз был подтвержден генетически.

### Заключение

Все пациенты, описываемые в данном исследовании, обратились к нам с жалобой на деформацию переднего отдела стоп и затруднения при подборе и ношении обуви. Из четырех пациентов, наблюдавшихся нами и имевших к моменту обращения оссификаты, ни в одном случае аномалии переднего отдела стоп ранее не получали адекватной интерпретации в качестве одного из проявлений системного процесса. Представленная нами серия пациентов, обратившихся в ортопедическую клинику, ярко демонстрирует необходимость комплексного анализа пациентов с пороками развития стоп, которые, как показывает практика, зачастую являются при-

знаком более существенных нарушений на генетическом уровне.

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия является тяжелым генетическим заболеванием, требующим диагностической настороженности со стороны практикующих врачей. Патогномичными признаками, позволяющими заподозрить данное состояние, являются врожденные пороки развития первых лучей стоп (укорочение, клинодактилия или адактилия), сгибательно-приводящая контрактура первых пальцев кисти различной степени тяжести, амимичное лицо, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника на фоне короткой шеи. Все пациенты с подозрением на ПОФ должны быть направлены на генетическое обследование для подтверждения диагноза. Патогенетического лечения ПОФ на данный момент не существует.

Попытки хирургического иссе-



чения очага или его части у больного с ПОФ не приводят к успеху. В области оперативного вмешательства нередко очень быстро развивается оссификат еще большего размера.

Из наблюдавшихся нами пяти пациентов оперативные вмешательства выполнялись двоим, в том числе одному ребенку в нашей клинике. В обоих случаях результатом было

появление или прогрессирование оссификации. Анализируя эти случаи, мы еще раз хотим подчеркнуть приоритетность постановки диагноза. Для подтверждения или опровержения диагноза ПОФ необходимо генетическое обследование.

У пациентов с подозрением на ПОФ должны быть исключены плановые оперативные вмешательства.

Любые инвазивные вмешательства приводят к разрастанию оссификатов и ухудшению ортопедического и соматического статуса пациентов. Возраст пациента при этом значения не имеет. Показанием к хирургическому вмешательству может являться только состояние, угрожающее жизни ребенка, вне зависимости от его возраста. ■

### Список литературы

1. Адамбаев З.И. Оссифицирующий миозит. Неврология. 2011; (2): 62–67. Adambaev Z.I. Ossifitsiruyushchiy miozitis [Myositis ossificans]. Nevrologiya. 2011; (2): 62–67.
2. Бадюкин В.В. Клинико-генетические аспекты прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Consilium medicum. 2007; 9 (2): 12–17.
3. Давыдова В.М., Мальцев С.В., Мустакимова Д.Р., Валиев В.С. Случай прогрессирующего оссифицирующего миозита у девочки 11 лет. Практическая медицина. 2009; 7 (39): 130–132.
4. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. М.: Медицина, 2001. 639 с.
5. Злобина Т.И., Сафонова О.Э., Калягин А.Н. Клинико-рентгенологические аспекты прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Сибирский медицинский журнал. 2010; (3): 116–119.
6. Корж А.А., Логачев К.Д. Гетеротопические оссификации. Общие вопросы ортопедии и травматологии. М.: Медицина, 1967; (1): 496–515.
7. Ложбанидзе Т.Б., Антелава О.А., Никишина И.П. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. РМЖ. 2005; (8): 560–564.
8. Рябова Т.В., Геппе Н.А., Михалева Г.В., Сермягина И.Г. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей. Вопросы практической педиатрии. 2011; 6 (2): 99–106.
9. Blaszczuk M., Majewski S., Brzezinska-Wcislo L., Jablonska S. Fibrodysplasia ossificans progressive. Eur. J. Dermatol. 2003; 13 (3): 234–237.
10. Carter S.R., Davies A.M., Evans N., Grimer R.J. Value of bone scanning and computed tomography in fibrodysplasia ossificans progressive. Br. J. Radiol. 1989; 62: 269–272.
11. Groppe J.C., Shore E.M., Kaplan F.S. Functional Modeling of the ACVR1 (R206H) mutation in FOP. Clin. Orthop. Relat. Res. 2007; 462: 87–92.
12. Hisa I., Kawara A., Katagiri T., Sugimoto T., Kaji H. Effects of serum from a fibrodysplasia ossificans progressiva patient on osteoblastic cells. Open J. Endocr. Metabol. Dis. 2012; 2 (1): 1–6.
13. Illingworth R.S. Myositis ossificans progressiva (Munchmeyer's disease): brief review with report of two cases treated with corticosteroids and observed for 16 years. Arch Dis Child. 1971; (46): 264–268.
14. Kaplan F.S., Glaser D.L., Shore E.M. et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressive. Clin. Rev. Bone Miner. Metab. 2005; (3–4): 183–188.
15. Koster B., Pauli R.M., Reardon W. et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. Hum. Mutat. 2009; 30(3): 79–90.
16. Nakajima M., Haga N., Takikawa K. et al. The ACVR1 617G>A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J. Hum. Genet. 2007; 52 (5): 473–475.
17. Olmsted E.A., Kaplan F.S., Shore E.M. Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin. Orthop. Relat. Res. 2003; 408: 331–343.
18. Scarlett R.F., Roche D.M., Kantanie S. et al. Influenzalike viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin. Orthop. Relat. Res. 2004; 423: 275–279.
19. Shimono K., Tung W.E., Macolino C., Chi A.H., Didizian J.H., Mundy C. et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. Nat. Med. 2011, 17: 454–460.
20. Wheelless C.R. Myositis ossificans (Sterners tumor). Wheelless' text book of orthopaedics. Available from: <http://www.nedug.ru/lib/traum/wheelless/93-4.htm>.

Впервые опубликовано в журнале «Травматология и ортопедия России», 1 (71), 2014 г., стр. 102–109.

# Случай успешного лечения тяжелой формы коклюша у ребенка грудного возраста



Лашина И.М., Никонова Е.М., Дикая Э.А.  
ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и экстренной медицинской помощи, г. Луганск

**В статье приведен обзор особенностей течения и терапии коклюша у детей различного возраста и описан случай успешного лечения тяжелой формы заболевания у ребенка грудного возраста. Ранняя госпитализация больного в отделение интенсивной терапии позволила избежать летального исхода, а также возможных осложнений, таких как пневмония, кровоизлияния в склеры глаз, надрыв уздечки языка, нарушение мозгового кровообращения, которые часто сопровождают тяжелые формы коклюша.**

## Введение

Коклюш (Pertussis) – острое инфекционное заболевание, вызываемое коклюшной палочкой, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся приступообразным судорожным кашлем.

Возбудитель коклюша – грамотрицательная, гемолитическая палочка, неподвижная, не образующая капсул и спор, неустойчивая во внешней среде.

Коклюшная палочка образует экзотоксин, имеющий основное значение в патогенезе заболевания [1, 5].

Источником инфекции являются больные (дети и взрослые) как типичными, так и атипичными формами, а также бактерионосители. Путь передачи инфекции – воздушно-капельный.

Коклюшем болеют дети различного возраста, в том числе новорожденные, и взрослые. Максимальный уровень заболеваемости коклюшем наблюдается в возрастной группе 3–6 лет. Для коклюша характерны осенне-зимний подъем и весенне-летний спад [2, 3].

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка верх-

них дыхательных путей. Коклюшные микробы распространяются бронхогенным путем, достигая бронхиол и альвеол.

Экзотоксин оказывает выраженное влияние на весь организм и прежде всего на дыхательную, сосудистую, нервную, иммунную системы. Коклюшный токсин вызывает спазм бронхов и повышение тонуса периферических сосудов кожи; возникает генерализованный сосудистый спазм, который приводит к артериальной гипертензии. Коклюшный токсин влияет на внутриклеточный обмен, обуславливая развитие вторичного Т-иммунодефицитного состояния.

Коклюшная палочка и продукты ее жизнедеятельности вызывают длительное раздражение рецепторов афферентных волокон блуждающего нерва, импульсы с которых направляются в центральную нервную систему, в частности дыхательный центр. Ответной реакцией является кашель (по принципу безусловного рефлекса), который вначале имеет характер обычного трахеобронхиального.

Патогномоничный симптом коклюша – приступообразный судорожный кашель – обусловлен тонической судорогой дыхательной мускулатуры.

Постоянные импульсы с рецепторов эпителия дыхательных путей в продолговатый мозг приводят к формированию доминантного очага. Основными признаками этого очага являются: повышенная возбудимость дыхательного центра и суммирование раздражения, способность специфического ответа на неспецифический раздражитель; возможность иррадиации возбуждения на соседние центры (рвотный, сосудистый, центр скелетной мускулатуры); стойкость; инертность; возможность перехода доминантного очага в состояние парабриоза (состоянием парабриоза дыхательного центра объясняются остановки дыхания у больных коклюшем) [1, 5].

У детей раннего возраста течение коклюша имеет некоторые особенности. Инкубационный и предсудорожный периоды укорочены до 1–2 дней, период судорожного кашля удлинен до 6–8 недель. Преобладают тяжелые и среднетяжелые формы заболевания. Приступы кашля могут быть типичными, однако репризы и высовывание языка наблюдаются реже и выражены нечетко. Чаще наблюдается цианоз носогубного треугольника и лица. У новорожденных, особен-

но недоношенных, кашель слабый, малозвучный, без резкой гиперемии лица, но с цианозом. Мокроты при кашле выделяется меньше, так как дети ее заглатывают. В результате дискоординации различных отделов верхних дыхательных путей, в том числе мягкого неба, слизь может выделяться из носа.

У детей первых месяцев жизни вместо типичных приступов кашля отмечают их эквиваленты (чихание, немотивированный плач, крик). Характерен геморрагический синдром: кровоизлияния в ЦНС, реже – в склеры и кожу. Общее состояние больных в межприступном периоде нарушено: дети вялые, утрачиваются приобретенные к моменту заболевания навыки. Часто развиваются специфические, в том числе угрожающие жизни осложнения (апноэ, нарушение мозгового кровообращения). Задержки и остановки дыхания могут возникать и вне приступа кашля – во сне, после еды. Из неспецифических осложнений наиболее часто возникают пневмонии. Возможны летальные исходы и резидуальные явления [1–5].

Лечение больных с тяжелой формой коклюша является комплексным. Этиотропная терапия направлена на уничтожение возбудителя. Назначают антибиотики, направленные против конкретного возбудителя коклюша (сумамед), до получения бактериологических результатов возможно назначение препаратов широкого спектра действия (кларитромицин, клафоран).

Патогенетическая и симптоматическая терапия направлена на купирование бронхоспазма и бронхообструкции, а также на снижение давления в малом круге кровообращения. Назначают эуфиллин, а также ингаляции с беротеком. Для угнетения кашлевого рефлекса – неокодион, синекод, тусупрекс. Для улучшения отхождения мокроты используют бронхолитин, либексин, ингаляции с препаратами амброксол и бромгексин. Назначают пирасетам, кавинтон для восстановления гемодинамики и обменных процессов в ЦНС. Резервные способности организма пополняют

иммуномодуляторы и витаминные комплексы.

При тяжелых случаях к лечению подключают оксигенотерапию, глюкокортикоиды. При остановке дыхания проводят искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), санацию трахеобронхиального дерева. При признаках мозговых расстройств (тремор, усиливающееся беспокойство, судороги) назначают сибазон и в целях дегидратации – лазикс [1–5].

### Клиническое наблюдение

В отделение интенсивной терапии для инфекционных больных Луганской городской многопрофильной детской больницы №1 поступил ребенок А., 1,5 мес. Анамнез заболевания: заболел остро, через 7 дней после контакта с ребенком с сильным кашлем. Изначально появилось чихание, немотивированный плач, затем появился насморк, кашель, повысилась температура тела до 38°C. Бригадой скорой медицинской помощи ребенок был госпитализирован в отделение вирусных инфекций, где состояние его продолжало ухудшаться. Несмотря на проводимое лечение, у ребенка приступы судорожного кашля наросли до 15–20 раз в сутки с апноэ до 30 секунд, цианозом, рвотой съеденной пищей. В связи с этим ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии с диагнозом: Коклюш, тяжелое течение (клинически). Анамнез жизни без особенностей.

Состояние при поступлении тяжелое, обусловлено явлениями эндотоксикоза, приступами кашля, дыхательной недостаточностью. Ребенок в сознании, вял, адинамичен. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Обращает на себя внимание одутловатость лица, пастозность век, бледность кожи, периоральный цианоз. При аускультации в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 40 в минуту. Сатурация кислорода 97%. Тоны сердца умеренно приглушены, частота сердечных сокращений – 130 в минуту. Пульсация сосудов на периферии удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот без особенностей, печень и

селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены.

Через полчаса после поступления у ребенка отмечается приступ кашля в течение 15 мин. с тотальным кожным цианозом и апноэ. В связи с этим ребенок был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких. При ларингоскопии гортань отечная. При санации трахеобронхиального дерева отходит вязкая густая мокрота. При выходе из нейроплегии появляется кашлевой рефлекс со спастическим компонентом.

В лабораторных анализах отмечается резко выраженный лейкоцитоз –  $30 \times 10^9$  кл/л, лимфоцитоз до 80%. IgM к *Bordetella pertussis* – 0,97 (в норме – до 0,8).

Стандартная базовая терапия включала: инфузионно-детоксикационную терапию (глюкозо-кристаллоидные растворы, реосорбилакт, реамберин), антибактериальную (азитромицин, цефтриаксон), мембраностабилизирующую (глюкокортикостероиды), кардиометаболическую (кокарбоксилаза, милдронат, рибоксин), тиотриазолин, витамины группы В и С, ингибиторы протеолитических ферментов. Ребенок получал противокашлевые и разжижающие мокроту препараты в возрастных дозировках. Проводилась фармакологическая защита мозга от гипоксии, санация трахеобронхиального дерева.

Состояние ребенка с постепенной положительной динамикой, ребенок был экстубирован на 7 сутки и через 5 дней переведен в профильное отделение в состоянии средней степени для дальнейшего лечения.

### Заключение

Ранняя госпитализация ребенка в отделение интенсивной терапии позволила избежать летального исхода, а также возможных осложнений, таких как пневмония, геморрагии на коже, кровоизлияния в склеры глаз, надрыв уздечки языка, нарушение мозгового кровообращения, которые часто сопровождают тяжелые формы коклюша. ■

*Список литературы находится в редакции*



# Целесообразность включения препарата Беродуал Н в лечение обострений бронхиальной астмы



**Цветкова О.А.**

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

**Целью статьи является определение места комбинированного бронхолитика Беродуал Н в лечении обострений бронхиальной астмы и рекомендации по различным способам доставки при разной степени тяжести обострений бронхиальной астмы.**

Вопросы лечения бронхиальной астмы представляют интерес для врача-терапевта, т.к. астма – достаточно часто встречающееся заболевание, а оказание помощи при ее обострении (приступе удушья) не всегда приносит быстрый и ощутимый результат. Тяжелые обострения возникают у 3–5% больных бронхиальной астмой, и летальность при них достигает от 1 до 10% [9]. Сегодня большинству больных, да и врачей, бронхиальная астма представляется хроническим неуклонно прогрессирующим тяжелым заболеванием, которое приводит не только к утрате трудоспособности, но и к гибели в момент обострения. И хотя подобное представление в последнее десятилетие потеряло большинство своих мрачных красок благодаря новой концепции диагностики и лечения больных, проблема оказания квалифицированной своевременной помощи в момент обострения остается острой и не всегда решаемой. Тревожно и то, что, несмотря на низкие показатели смертности от астмы (0,4–0,6:100 000), в ряде стран отмечается устойчивый рост смертности [3, 8].

Причины этого видят в увеличении доли тяжелой астмы, неадекватном базисном лечении, а также в лекарственных осложнениях в ходе оказания помощи.

Тактика лечения бронхиальной астмы должна быть основана на оценке тяжести ее обострения. Основой лечения обострения бронхиальной астмы является многократное назначение быстродействующего ингаляционного  $\beta_2$ -агониста короткого действия или антихолинергического препарата, а также их комбинации, раннее назначение системных ГКС и ингаляции кислорода. Терапия бронхиальной астмы должна быть максимально безопасной для больных. Следование рекомендациям лечения обострения бронхиальной астмы как на догоспитальном этапе, так и в стационаре позволяет значительно уменьшить частоту тяжелых обострений бронхиальной астмы.

**Обострения бронхиальной астмы** (приступы удушья) – это эпизоды прогрессивного нарастания одышки, кашля, свистящих хрипов, чувства сдавления грудной клетки или комбинация этих симптомов. При обострениях происходит сужение просвета бронхов, что сопровождается снижением скоростных показателей функции внешнего дыхания (ФВД) – пиковой скорости выдоха (ПСВ), объема форсированного выдоха за 1 с. (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Причем эти измерения могут служить более на-

дежным индикатором тяжести бронхоспазма. Причинами обострения обычно служат:

- ❖ плохо подобранное базовое лечение;
- ❖ плохая приверженность к нему;
- ❖ контакт с провоцирующим фактором-триггером, которым могут выступать:
  - ❖ аллергены,
  - ❖ поллютанты,
  - ❖ респираторные инфекции,
  - ❖ физическая нагрузка и гипервентиляция,
  - ❖ изменение погоды,
  - ❖ лекарства, пищевые добавки,
  - ❖ эмоциональные нагрузки,
  - ❖ курение.

Тяжесть обострения может колебаться от легкой до угрожающей для жизни (смертельно опасной).

Как правило, ухудшение нарастает в течение нескольких часов или дней (1-й тип) – за счет образующихся слизистых пробок в дыхательных путях при инфекциях дыхательных путей, недостаточной противовоспалительной терапии. Клинически это выражается затяжной нарастающей обструкцией с эпизодами острых бронхоспазмов. Такой вариант встречается чаще. Однако иногда развитие приступа происходит стремительно, буквально за несколько минут (2-й

тип), вследствие спазма гладких мышц стенки бронха. Такой вариант может встречаться у молодых пациентов при контакте с аллергеном, психоэмоциональном стрессе, а также вследствие приема препаратов пирозолонового ряда при их непереносимости (аспириновая астма). Прогноз обострений 2-го типа хуже.

Обязательным для успешного лечения является тщательное наблюдение за состоянием пациента и эффективность проводимой терапии.

*Тяжесть обострения определяет объем лечения.* Степень помощи, которую больной может получить дома, зависит от опыта врача и больного, а также от возможностей лекарственного и инструментального обеспечения. В идеале уровень ПСВ должен являться мерой контроля над своим самочувствием и в ремиссии, и в обострении.

У каждого больного бронхиальной астмой должен быть план, включающий:

- ❖ клинические признаки ухудшения,
- ❖ меры медикаментозной помощи.

### Бронхолитики

Для купирования легких и среднетяжелых обострений используют  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (2–4 вдоха каждые 20 мин. в течение часа или через небулайзер 5 мг салбутамола, или 1 мг фенотерола, или 20–40 капель раствора Беродуал). Холинолитики могут использоваться в качестве альтернативы, т.к. действие их более медленное и слабое. По данным исследований, у пациентов с бронхиальной астмой совместное использование холинолитиков с  $\beta_2$ -агонистами обеспечивает взаимно усиливающее действие этих препаратов, оказывает выраженный бронхолитический эффект, особенно при среднетяжелой и тяжелой астме, а также у пациентов с астмой и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Таким комбинированным препаратом, содержащим ипратропия бромид и  $\beta_2$ -агонист короткого действия, является Беродуал (ипратропия бромид + фенотерол). Механизм действия  $\beta_2$ -адреномиметика фенотерола связан с активацией, сопряженной с адренорецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата,

стимулирующего работу кальциевого насоса, и, как следствие этого, к снижению концентрации кальция в миофибриллах и бронходилатации. Ипратропия бромид является блокатором М-холинорецепторов, устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, при ингаляционном введении вызывает бронходилатацию, обусловленную главным образом местным, а не системным антихолинэргическим действием [7, 11, 13]. Не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Добавление АХП к  $\beta_2$ -агонистам усиливает их бронходилатационный эффект. Оба активных компонента Беродуала Н (фенотерол и ипратропия бромид) расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, воздействуя на разные мишени, в результате чего их бронхолитическое действие усиливается. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей, чем в Беротеке Н, дозы фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность нежелательных эффектов (как правило, они возникают только при передозировке). Благодаря этому Беродуал Н можно прописывать и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Назначение препарата Беродуал для купирования обострения бронхиальной астмы обоснованно при наличии у пациентов измененного  $\beta_2$ -рецептора (генетическая ненормальность  $\beta_2$ -рецептора, заключающаяся в замещении в 16-й позиции Gln на Arg с формированием генотипа b2-APB16 Arg/Arg-рецептора, нечувствительного к любым  $\beta_2$ -агонистам); при уменьшении рецепторной  $\beta_2$ -активности; при явлениях «ночной астмы» (варианта БА, при котором приступы удушья возникают во второй половине ночи на фоне бронхиальной обструкции, вызванной активностью вагуса).

Многие пациенты с бронхиальной астмой предпочитают использовать для облегчения симптомов именно Беродуал Н. Немаловажное значение имеет влияние препарата на течение бронхиальной астмы с преобладающим влиянием тонуса парасимпатической нервной системы, т.н. холинергическая астма. Ее особенностями являются пожилой возраст пациентов

(как правило, но не всегда), повышенная потливость, гипергидроз ладоней, частое сочетание с язвенной болезнью, преобладание приступов в ночные и утренние часы, нередко продуктивный кашель со слизистой пенной мокротой, выраженная реакция на неспецифические провоцирующие факторы (физическая нагрузка, холодный воздух, резкие запахи), симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы – склонность к брадикардии, гипотонии и нарушениям ритма. При признаках «холинергической астмы» представляется оптимальным использование Беродуала Н, воздействующего на тонус парасимпатической системы и содержащего малые дозы  $\beta_2$ -агониста короткого действия. Беродуал Н является эффективным препаратом при лечении бронхиальной астмы в сочетании с ХОБЛ [1, 2, 4, 7]. При обострении бронхиальной астмы на фоне вирусных респираторных инфекций возникает нарушение парасимпатической регуляции тонуса бронхов, связанной с дисфункцией рецепторов, что делает оправданным использование Беродуала Н при появлении симптомов обструкции. При бронхиальной астме Беродуал Н в ингаляциях не должен рекомендоваться для постоянного применения в качестве базисной терапии.

По данным исследований, у пациентов с бронхиальной астмой совместное использование холинолитиков с  $\beta_2$ -агонистами обеспечивает взаимно усиливающее действие этих препаратов, оказывает выраженный бронхолитический эффект, особенно при среднетяжелой и тяжелой астме, а также у пациентов с астмой и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом.

В период обострения его используют как один из препаратов первого выбора в сочетании с базисной терапией ИКС, а в период ремиссии можно использовать по потребности для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, контактом с аллергеном. Идея создания комбинированного бронхолитика, два компонента которого оказывали бы действие на различные механизмы бронхоспазма, оказалась удачной и обеспечила успешное использование препарата на протяжении многих лет. Свойства Беродуала были всесторонне изучены в многочисленных иссле-



дованиях, большинство из которых были проведены в первые годы его применения. Было показано, что комбинация фенотерола гидробромида/ипратропия бромида у больных бронхиальной астмой в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 мес., и не вызывала тахифилаксии. Сравнение результатов как разового применения, так и длительного лечения салбутамолом и комбинацией фенотерола гидробромида/ипратропия бромида пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выявило преимущество комбинированного препарата, который демонстрировал лучшую эффективность (уменьшение кашля, одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитика) и более высокий комплаенс пациентов [13, 15–17].

В конце XX в. был разработан новый дозированный аэрозольный ингалятор Беродуал Н, содержащий в качестве пропеллента безопасный для озонового слоя тетрафторэтан. Многочисленные сравнительные исследования фреонового и бесфреонового ДАИ Беродуал Н не выявили существенных различий их эффективности и безопасности для пациентов.

Беродуал Н выпускается в виде дозированного бесфреонового ингалятора и раствора для небулайзерной терапии. Дозированный ингалятор Беродуал Н содержит в одной дозе ипратропия бромид (20 мкг) и фенотерола гидробромида (50 мкг). При его использовании реже отмечаются побочные эффекты, потому что доза  $\beta_2$ -агониста в этом препарате вдвое меньше, чем в стандартных ингаляторах; при этом сочетание двух лекарственных средств потенцирует действие друг друга. Фенотерол начинает действовать через 4 мин., максимум действия наблюдается через 45 мин., продолжительность действия составляет 5–6 ч. Создатели Беродуала регулярно модифицируют формы его выпуска с учетом требований времени. В соответствии с современными нормами экологической безопасности в конце XX в. был разработан новый дозированный аэрозольный ингаля-

тор (ДАИ) Беродуал Н, содержащий в качестве пропеллента безопасный для озонового слоя тетрафторэтан. Многочисленные сравнительные исследования фреонового и бесфреонового ДАИ Беродуал Н не выявили существенных различий их эффективности и безопасности для пациентов [12]. Также нужно отметить, что на комплаенс влияют следующие особенности ингалятора:

- ❖ ингалятор компактен, его удобно взять с собой (всегда под рукой);
- ❖ устройство давно применяется и не вызывает сложностей в использовании пациентами;
- ❖ ингалятор универсален, применяется в том же устройстве, что и большинство препаратов для базисной терапии астмы, что не вызывает дополнительных проблем.

К тому же ДАИ нового поколения не оказывают охлаждающего действия на слизистую оболочку дыхательных путей, которое было свойственно фреон-содержащим ингаляторам. Беродуал можно использовать и в виде раствора для небулайзера [7]. Абсолютным показанием для небулайзерной терапии является невозможность доставки препарата в дыхательные пути никаким другим ингаляционным устройством. Рекомендованную дозу Беродуала непосредственно перед применением разводят изотоническим раствором натрия хлорида до объема 3–4 мл и ингалируют через небулайзер в течение нескольких минут, пока раствор не будет израсходован полностью. Небулайзерные ингаляции раствора Беродуал широко используют в интенсивной терапии пациентов с обострениями бронхиальной астмы и ХОБЛ любой тяжести, а также назначают для планового лечения в случаях, когда пациенты не могут полноценно использовать или им противопоказан дозированный ингалятор (маленькие дети, пациенты преклонного возраста и пр.) [6, 10, 13, 15, 16]. Показания для применения раствора Беродуал Н через небулайзер возникают в случаях необходимости применения высоких доз бронхолитиков, затруднения координации вдоха и впрыскивания лекарства из ДАИ, при ОФВ<sub>1</sub> < 1 л или при субъек-

тивном предпочтении небулайзера. Беродуал удобен для применения как в клинической, так и в амбулаторной практике. Высокий уровень безопасности Беродуала делает возможным его широкое использование и у детей младшего возраста, и у пожилых пациентов [18].

Многолетнее применение Беродуала показало его высокую эффективность и безопасность, в т.ч. у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Побочные эффекты крайне незначительны и возникают в основном при передозировке, при этом даже в избыточно высоких дозах не отмечается кардиотоксических реакций. ДАИ Беродуал Н можно назначать детям с 6 лет, а Беродуал Н раствор – с первых дней жизни, что свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата. Несмотря на появление новых комбинаций бронхолитиков длительного действия, этот оригинальный комбинированный препарат не утратил своего значения и прочно удерживает свое место в терапии бронхиальной астмы.

### Заключение

Сочетание фармакологических компонентов обеспечивает Беродуалу Н:

- ❖ более выраженный и длительный бронхолитический эффект, чем у каждого из компонентов;
- ❖ широкий спектр показаний, включающий бронхиальную астму, хронический обструктивный бронхит и сочетание этих заболеваний у одного больного;
- ❖ большую безопасность при сочетанной сердечно-сосудистой патологии, чем монотерапия  $\beta_2$ -агонистами;
- ❖ удобство для больных и экономичность лечения по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей;
- ❖ возможность применения препарата с помощью как дозирующего аэрозоля, так и небулайзера;
- ❖ отсутствие тахифилаксии при длительном применении. ■

*Полный список литературы находится в редакции.*

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №16, 2014 г., стр. 28–30.*



# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕРОДУАЛ® Н

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 31 марта 2015 года №238

**Торговое название** БЕРОДУАЛ Н

**Международное непатентованное название** Нет

**Лекарственная форма** Аэрозоль для ингаляций дозированных, 200 доз, 10 мл

**Состав** Одна доза препарата содержит *активные вещества*: ипратропия бромид моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг, *вспомогательные вещества*: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент), вода очищенная.

**Описание** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая, или слегка коричневатая жидкость, свободная от суспендированных частиц.

**Фармакотерапевтическая группа** Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатомиметики ингаляционные. Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Фенотерол в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Код АТХ R03AK03

**Показания к применению** профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой).

**Способ применения и дозы** Дозу следует подбирать индивидуально. Рекомендуется применение следующих доз. *Взрослые и дети старше 6 лет* При острых приступах бронхиальной астмы: В большинстве случаев для быстрого купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. В более тяжелых случаях, при отсутствии видимого облегчения дыхания в течение 5 минут, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы. Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, могут потребоваться дополнительные дозы. В подобных случаях следует без промедления обратиться за медицинской помощью. *Прерывистая и длительная терапия (при астме БЕРОДУАЛ Н следует использовать только при необходимости)*: По 1-2 ингаляции на один прием, максимум до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день). *Дозированный аэрозоль БЕРОДУАЛ Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.*

**Побочные действия** Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и бета-адренергических свойств препарата БЕРОДУАЛ Н. Побочные действия определялись со следующей частотой: *Часто* ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1,000$  -  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10,000$  -  $< 1/1,000$ ) *Часто*: кашель *Нечасто*: нервозность, головная боль, тремор, головокружение, тахикардия, учащенное сердцебиение, фарингит, дисфония, рвота, тошнота, сухость в ротовой полости, повышение систолического артериального давления. *Редко*: анафилактические реакции, гиперчувствительность, гипокалиемия, тревожное возбуждение, психические расстройства, глаукома, повышение внутриглазного давления, нарушение аккомодации, расширение зрачка, ухудшение остроты зрения, боль в глазу, отек роговицы, конъюнктивальная гиперемия, гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света), аритмия, в том числе мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда, бронхоспазм, раздражение в горле, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость в горле, стоматит, глоссит, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, диарея, запор, отек рта, крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке, гипергидроз, мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, задержка мочеиспускания, понижение диастолического артериального давления.

**Противопоказания** повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия, детский возраст до 6 лет, I триместр беременности.

**Лекарственные взаимодействия** Систематическое совместное применение лекарственного средства БЕРОДУАЛ с другими антихолинергическими средствами не изучалось, в этой связи не рекомендуется совместное их применение. Бета-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (например, теofilлин) могут усиливать бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теofilлина) может приводить к усилению побочных эффектов. Возможно значительное ослабление бронходилатирующего действия БЕРОДУАЛ Н при одновременном назначении бета-адреноблокаторов. Гипокалиемия, связанная с приемом агонистов бета<sub>2</sub>-адренорецепторов, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг концентрации калия в сыворотке крови. *С осторожностью* назначать лекарственные препараты, содержащие агонисты бета<sub>2</sub>-адреномиметиков, пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета<sub>2</sub>-адренорецепторов. Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить неблагоприятное влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

**Особые указания** *Повышенная чувствительность* После введения препарата БЕРОДУАЛ могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности, на что указывают редкие случаи крапивницы, ангионевротического отека, сыпи, бронхоспазма, отека ротоглоточной области и анафилактики. *Парадоксальный бронхоспазм* Подобно другим препаратам для ингаляций, применение БЕРОДУАЛа может привести к парадоксальному бронхоспазму, угрожающему жизни. При появлении парадоксального бронхоспазма применение БЕРОДУАЛа следует немедленно прекратить и заменить его альтернативным лечением. *Офтальмологические осложнения* БЕРОДУАЛ следует использовать с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме. Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: мириаз, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия бромида (или ипратропия бромида в сочетании с агонистами бета<sub>2</sub>-адренорецепторов). *Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛ Н и предупредить о мерах по защите глаз!* Признаками закрытоугольной глаукомы могут быть боль и дискомфорт в глазах, затуманенное зрение, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света или покраснение глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. При развитии любой комбинации данных симптомов следует начать лечение миотическими каплями и немедленно проконсультироваться с врачом. *Системное воздействие* БЕРОДУАЛ следует использовать только после тщательной оценки риска/преимущества, особенно в случае применения высоких доз, в следующих ситуациях: недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические поражения сердца

и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитомы или сопутствующая обструкция мочевыводящих путей (например, гиперплазия предстательной железы или обструкция шейки мочевого пузыря). *Влияние на сердечно-сосудистую деятельность* Симпатомиметические средства, в том числе БЕРОДУАЛ Н, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Имеются данные, свидетельствующие о редких случаях развития ишемии миокарда, связанной с приемом бета-агонистов. Пациенты с основным тяжелым заболеванием сердца (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ Н, должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления болей в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанных с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание таким симптомам, как одышка и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения. *Гипокалиемия* Потенциально серьезная гипокалиемия может быть следствием терапии агонистами бета<sub>2</sub>-адренорецепторов. *Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта* Пациенты с кистозным фиброзом могут быть более склонны к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта. *Одышка* В случае острой, быстро усугубляющейся одышки, пациентам рекомендуется немедленно проконсультироваться с доктором.

*Продолжительное использование*

- пациентам с бронхиальной астмой следует использовать БЕРОДУАЛ Н только по мере необходимости. Пациентам с легкими формами ХОБЛ лечение по требованию (в зависимости от наличия симптомов) может быть предпочтительнее регулярного использования

- добавление или усиление противовоспалительной терапии для контроля воспаления верхних дыхательных путей и профилактики ухудшения заболевания целесообразно в отношении больных с бронхиальной астмой и глюкокортикостероид-зависимой ХОБЛ.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета<sub>2</sub>-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ Н, для контроля симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета<sub>2</sub>-агонистов, в частности БЕРОДУАЛа, рекомендуемой выше в течение длительного времени, не только не целесообразно, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания в данной ситуации следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом БЕРОДУАЛ Н только под медицинским наблюдением.

*Предупреждение в отношении допинга* Применение препарата БЕРОДУАЛ Н может привести к положительным результатам тестов в отношении фенотерола на злоупотребление психоактивными веществами по неметрическим показателям, например для повышения спортивных достижений (допинг).

*Фертильность, беременность и период лактации*

**Беременность** Данные доклинических исследований и опыт применения у человека свидетельствуют о том, что фенотерол или ипратропий не вызывает развития побочных реакции при беременности. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре. Следует учитывать возможность ингибирующего влияния БЕРОДУАЛ Н на сократительную деятельность матки.

*Период лактации* Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия бромида такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат БЕРОДУАЛ Н кормящим женщинам.

**Фертильность** Клинические данные о влиянии на фертильность при комбинированном применении ипратропия бромида и фенотерола гидробромид, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромид и ипратропия бромида по отдельности.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.

Тем не менее, необходимо информировать пациентов о таких возможных побочных реакциях, как головокружение, тремор, нарушение аккомодации, расширение зрачка и ухудшение остроты зрения во время приема БЕРОДУАЛа Н. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами. В случае появления у пациентов вышеуказанных побочных эффектов, следует избегать выполнения таких потенциально опасных для них операций, как управление транспортным средством или работа, требующая точной координации движений и быстроты психомоторных реакций.

**Передозировка** *Симптомы*: симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола. Возможно появление симптомов при переедании, связанных с избыточной стимуляцией бета-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, артериальной гипертензии или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, болей в результате стенокардии, аритмий и приливов. Метаболический ацидоз и гипокалиемия могут наблюдаться при применении фенотерола в более высоких дозах, чем рекомендовано. Возможные симптомы передозировки ипратропия бромида (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо, что объясняется очень низкой системной доступностью ингаляционного ипратропия. *Лечение*: лечение препаратом БЕРОДУАЛ Н следует прекратить. Следует проводить кислотно-щелочной и электролитный мониторинг. Рекомендуется применение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях – интенсивной терапии. В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета<sub>2</sub>-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью развития тяжелого бронхоспазма, который может привести к летальному исходу.

**Форма выпуска и упаковка** По 10 мл препарата в металлический баллон с дозирующим клапаном и мундштук с защитной крышкой. По 1 баллону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

**Условия хранения** Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

**Производитель** Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия

**Владелец регистрационного удостоверения** Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мбХ» в РК

Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая, 52

Бизнес центр «Innova Tower», 7й этаж

тел +7(727) 250 00 77; факс:+7 (727) 244 51 77

e-mail: PV\_local\_kazakhstan@boehringer-ingenelheim.com

**Полная версия инструкции доступна на сайте [www.dari.kz](http://www.dari.kz)**

# Сравнение возможностей точного дозирования антибиотиков в педиатрической практике: Амоксиклав суспензия VS диспергируемые формы Солютаб



Ушкалова Е.А.<sup>1</sup>, Андреева И.В.<sup>2</sup>, Стецюк О.У.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр «АГиП» им. академика В.И. Кулакова»  
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России,  
г. Смоленск

**В амбулаторной педиатрической практике очень актуальной проблемой является правильное и точное дозирование лекарственных средств (ЛС). Точность дозирования обеспечивается врачом, рассчитывающим дозу, и родителями, которые непосредственно осуществляют процесс назначения препарата ребенку. Немаловажное значение имеет лекарственная форма препарата, рекомендации по расчету дозы и способу применения ЛС, которые гарантируют правильное, точное и удобное дозирование, что должно быть предусмотрено производителем ЛС.**

Учитывая тот факт, что в педиатрической практике одними из самых часто назначаемых ЛС являются антибиотики, а в перечень наиболее популярных антибиотиков у врачей-педиатров входит амоксициллин/клавулат, был проведен сравнительный анализ точности дозирования двух генерических лекарственных форм амоксициллина/клавулатата с соотношением компонентов 4:1 – порошка для приготовления суспензии для приема внутрь Амоксиклав® и диспергируемых таблеток Солютаб у детей в возрасте от 0 до 12 лет. Сравнение проводилось на основании рекомендаций по дозированию препаратов, указанных в инструкциях к ЛС. Лекарственная форма в виде суспензии и наличие специального дозирующего устройства (дозировочной пипетки) у препарата Амоксиклав по-

зволяют обеспечить максимальную точность и удобство дозирования и в значительной степени облегчают процесс назначения ЛС ребенку. В то же время лекарственная форма Солютаб в виде диспергируемых таблеток является крайне неудобной для дозирования в педиатрической практике и не позволяет обеспечить точность назначения рассчитанных доз препарата ребенку.

Правильный расчет дозы лекарственного средства (ЛС) является одной из сложных задач, стоящих перед врачом-педиатром в его рутинной работе. Как правило, в педиатрии доза ЛС рассчитывается на килограмм массы тела ребенка или на площадь поверхности тела (данная методика расчета используется значительно реже). Важность правильного дозирования ЛС у детей определяется тем, что при назначе-

нии недостаточной дозы возможна неэффективность терапии, а в случае превышения дозы возрастает риск развития нежелательных лекарственных реакций и даже токсических эффектов.

Проблема правильного и точного дозирования ЛС наиболее актуальна в амбулаторной педиатрической практике, поскольку в стационаре расчет дозы препарата и процесс его назначения осуществляются квалифицированным медицинским персоналом – врачом и медицинской сестрой. В амбулаторных условиях расчет дозы осуществляется врачом, но сам процесс приема препаратов ложится на плечи родителей или лиц, осуществляющих уход за ребенком. По расчетным нормам длительность первого лечебно-диагностического посещения участкового педиатра составляет около 15 минут. За это



время врачу необходимо собрать жалобы и данные анамнеза, осмотреть пациента, проанализировать результаты лабораторных исследований, установить диагноз, назначить лечение и произвести запись в амбулаторной карте. Поэтому на амбулаторно-поликлиническом приеме не всегда уделяется внимание точному расчету дозы, а также нет времени проводить инструктаж родителей по применению препарата в домашних условиях.

Наиболее частой проблемой является несоблюдение родителями назначений врача, кратности приема и точности дозирования ЛС. По данным ряда исследований, регистрируется высокая частота ошибок при дозировании ЛС детям – более 50% родителей и лиц, осуществляющих уход за детьми, назначают неправильную дозу препарата ребенку, что служит причиной почти 70% нежелательных лекарственных реакций, которые можно было бы предотвратить [1–4]. Причинами столь высокой частоты ошибок в дозировании ЛС могут быть неправильное понимание инструкции к ЛС, сложности с дозированием (например, использование столовой ложки вместо чайной при отсутствии дозирующего устройства в упаковке с препаратом), неправильная кратность дозирования (например, каждые 3 ч. вместо 6–8 ч.) и т.д. [1]. Бесспорным является тот факт, что лекарственная форма препарата, рекомендации производителя по расчету дозы и способу применения ЛС сами по себе должны обеспечивать возможность правильного, точного и удобного дозирования.

В педиатрии одними из самых часто назначаемых ЛС являются антибиотики, причем большинство назначений антибактериальных препаратов у детей приходится на амбулаторную практику [5]. Один из наиболее популярных антибиотиков у врачей-педиатров – амоксициллин/клавуланат, который назначают при инфекци-

ях верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевыводящих путей и т.д. Детская лекарственная форма амоксициллина/клавуланата с содержанием компонентов в соотношении 4:1 появилась на фармацевтическом рынке США в 1984 г. и широко применяется до настоящего времени.

Целью работы было сравнение точности дозирования двух генерических лекарственных форм амоксициллина/клавуланата с соотношением компонентов 4:1 у детей в возрасте от 0 до 12 лет. Было проведено сравнение инструкций по применению препаратов **Амоксиклав**<sup>®</sup> (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, Лек Д.Д., Словения) и Флемоклав Соллютаб<sup>®</sup> (таблетки диспергируемые, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), которые рекомендуются компаниями-производителями для применения у детей.

Обоснованием для выбора именно двух приведенных лекарственных форм амоксициллина/клавуланата послужил тот факт, что в указанных препаратах соотношение амоксициллин:клавулановая кислота составляет 4:1, а рассматриваемые детские лекарственные формы предназначены для использования у детей с самого раннего возраста (Амоксиклав – с рождения, Флемоклав Соллютаб – с 3 месяцев).

Первоначально была проанализирована информация компаний-производителей об имеющихся лекарственных формах, возрастных ограничениях по использованию, разделы инструкций «Способы применения и дозы» и обращено внимание на наличие специальных дозирующих устройств, поставляемых вместе с препаратом (табл. 1) [8, 9].

Как видно из табл. 1, **Амоксиклав** может применяться у детей с рождения, при этом доза амоксициллина у новорожденных составляет 30 мг/кг/сут., а у детей старше

3 месяцев – 20–40 мг/кг/сут. в 3 приема. В упаковку с порошком для приготовления суспензии препарата **Амоксиклав** вкладывается специальная **дозировочная пипетка** с ценой деления 0,1 мл, что обеспечивает точность дозирования амоксициллина 2,5 мг при использовании суспензии 125/31,25 мг в 5 мл готовой суспензии и 5 мг при использовании суспензии 250/62,5 мг и 457 мг.

Флемоклав Соллютаб разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста, при этом минимальная доза амоксициллина составляет 20 мг/кг/сут., а максимальная (как правило, назначается при тяжелых инфекциях) – 60 мг/кг/сут. Дозировочного устройства для назначения препарата Флемоклав Соллютаб не предусмотрено, поэтому дозировать его можно только путем назначения целой таблетки, а возможность деления таблетки вызывает большие сомнения.

В табл. 2 приведены возможности дозирования препарата **Амоксиклав** у детей различного возраста. Использование **дозировочной пипетки** обеспечивает высокую точность дозирования суспензии, при этом точность соблюдения расчетной суточной и разовой дозы составляет практически 100% (максимальные отклонения суточной дозы от расчетной могут составить 2,5–5 мг/сут. – так, например, при расчете дозы для ребенка 5 лет с массой тела 20 кг минимальная суточная доза препарата при расчете 20 мг/кг/сут. по амоксициллину составит 400 мг, а реально ребенок получит 397,5 мг амоксициллина при использовании суспензии 125/31,25 мг в 5 мл и 405 мг – при назначении суспензии 250/62,5 мг в 5 мл) (табл. 2). Аналогичная ситуация отмечается и при использовании максимальной рекомендуемой дозы 40 мг/кг/сут.: расчетное значение – 800 мг/сут., реально пациент получит 802,5 мг/сут. при использовании суспензии 125/31,25 мг в 5 мл и 795 мг/сут. – суспензии



250/62,5 мг в 5 мл. Погрешность назначения в данном примере составляет от 0,625% до 1,25%. Однако и столь незначительных отклонений при желании можно избежать – для этого необходимо увеличить/уменьшить на 0,1 мл одну разовую дозу препарата. Врачу нужно просто обратить внимание родителей, что 2 раза в сутки ребенок должен получить дозу 5,3 мл при использовании суспензии 125/31,25 мг в 5 мл или 2,7 мл препарата при использовании суспензии 250/62,5 мг в 5 мл, а один раз – 5,4 мл или 2,6 мл, соответственно, в данном случае будет

обеспечена 100% точность дозирования.

Аналогично скорректировать точность дозирования можно и при использовании максимальных расчетных суточных доз, однако, учитывая крайне незначительные отклонения реально получаемых ребенком доз от расчетных, это абсолютно не критично. Суточная доза клавулановой кислоты при назначении минимальной дозы препарата составляет 5 мг/кг, максимальной – 10 мг/кг, что полностью соответствует рекомендуемому диапазону дозировок клавуланата

5–10 мг/сут. [10].

В табл. 3 приведены возможности дозирования препарата Флемоклав Солютаб при использовании диспергируемых таблеток 125 мг + 31,25 мг и 250 мг + 62,5 мг у детей различного возраста.

При анализе приведенных расчетов дозирования препарата Флемоклав Солютаб у детей выявлены следующие спорные моменты:

1. В инструкции по медицинскому применению препарата приводится рекомендуемый режим дозирования (по амоксициллину) в соответствии с возрастом и мас-

Таблица 1. Информация компаний-производителей о лекарственных формах амоксициллина/клавуланата, предназначенных для применения у детей [8, 9]

Торговое наименование	Лекарственная форма	Возрастные ограничения	Режим дозирования	Дозировочные устройства, поставляемые с препаратом
Амоксиклав®	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг + 31,25 мг	Новорожденные и дети до 3 месяцев Дети старше 3 месяцев и младше 12 лет (и/или с массой тела до 40 кг)	30 мг/кг (амоксициллин) в сутки (каждые 12 ч.) 20–40 мг/кг (амоксициллин) в сутки (каждые 8 ч.)	Дозировочная пипетка с ценой деления 0,1 мл (2,5 мг амоксициллина)
	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг + 62,5 мг	Новорожденные и дети до 3 месяцев Дети старше 3 месяцев и младше 12 лет (и/или массой тела до 40 кг)	30 мг/кг (амоксициллин) в сутки (каждые 12 ч.) 20–40 мг/кг (амоксициллин) в сутки (каждые 8 ч.)	Дозировочная пипетка с ценой деления 0,1 мл (5 мг амоксициллина)
Флемоклав Солютаб®	Таблетки диспергируемые 125 мг + 31,25 мг	От 3 месяцев до 2 лет (с массой тела примерно 5–12 кг)	20–30 мг амоксициллина и 5–7,5 мг клавуланата на кг массы тела/сут.; обычно 125/31,25 мг 2 раза в сутки. При тяжелых инфекциях дозы можно удваивать (максимальная доза 60/15 мг/кг/сут.)	Отсутствуют
		От 2 до 7 лет (с массой тела около 13–25 кг)	20–30 мг амоксициллина и 5–7,5 мг клавуланата на кг массы тела/сут.; обычно 125/31,25 мг 3 раза в сутки. При тяжелых инфекциях дозы можно удваивать (максимальная доза 60/15 мг/кг/сут.)	
	Таблетки диспергируемые 250 мг + 62,5 мг	От 7 до 12 лет (с массой тела около 25–37 кг)	20–30 мг амоксициллина и 5–7,5 мг клавуланата на кг массы тела/сут.; обычно 250/62,5 мг 3 раза в сутки. При тяжелых инфекциях дозы можно удваивать (максимальная доза 60/15 мг/кг/сут.)	Отсутствуют

сой тела ребенка. Если ориентироваться только на предлагаемые инструкцией режимы дозирования (табл. 1 и 3), т.е. без использования расчета в мг/кг массы тела в сутки, то в ряде случаев при использовании «обычно» рекомендуемых доз не удастся достичь даже минимально необходимых доз препарата, т.е. 20 мг/кг/сут. по амоксициллину. Так, например, при назначении указанной в инструкции дозы (по амоксициллину) 125 мг 3 раза в сутки (суточная доза амоксициллина 375 мг) препарата Флемоклав Солютаб ребенку 5 лет с массой тела 20 кг суточная доза амоксициллина на кг массы составляет 18,75 мг/кг/сут., ребенку 7 лет с массой тела 24 кг этой же (рекомендуемой инструкцией!) дозы – 15,6 мг/кг/сут. В соответствии с правилами дозирования антибиотиков доза антибиотика подбирается таким образом, чтобы его концентрация

в плазме превышала минимальную подавляющую концентрацию для предполагаемого возбудителя [11]. Назначение же низких доз антибактериальных препаратов не только снижает эффективность лечения, но и способствует развитию резистентности [11]. По данным исследования, проведенного во Франции, низкие дозы и длительные курсы лечения β-лактамами антибиотиками у детей оказались основными факторами риска колонизации пенициллинорезистентными штаммами пневмококка [12].

2. При проведении точного расчета дозы практически ни в одном случае использование диспергируемых таблеток не смогло бы обеспечить адекватного дозирования в соответствии с рассчитанной суточной и разовой дозой препарата на кг массы тела даже при условии разделения таблеток пополам, что не предусмотрено инструкцией

по применению препарата. В ряде случаев не достигалась минимальная рекомендуемая суточная доза (например, у ребенка 5 и 10 лет), в других случаях, например, при подборе максимально приближенной к расчетному значению дозы у ребенка 3 месяцев, 1 года, 7 лет, доза превышала максимальную допустимую в соответствии с инструкцией (т.е. 60 мг/кг/сут. по амоксициллину).

3. Не менее важным аспектом является режим дозирования клавулановой кислоты. В соответствии с рекомендациями, приводимыми в типовой клинико-фармакологической статье по международному непатентованному наименованию амоксициллин/клавуланат доза клавулановой кислоты у детей не должна превышать 10 мг/кг/сут. [10]. Согласно инструкции по применению препарата Флемоклав Солютаб максималь-

Таблица 2. Возможности дозирования препарата Амоксиклав (максимально приближенный к расчетным значениям режим дозирования, мл, для суспензии, содержащей 125 и 250 мг амоксициллина в 5 мл, соответственно)

Возраст	Масса тела*	Минимальная суточная доза при расчете на массу тела (по амоксициллину)	Максимальная суточная доза при расчете на массу тела (по амоксициллину)
3 мес.	6 кг	120 мг/сут. 4,8 мл и 2,4 мл в сут. 1,6 мл и 0,8 мл (разовая доза)	240 мг/сут. 9,6 мл и 4,8 мл в сут. 3,2 мл и 1,6 мл (разовая доза)
1 год	10 кг	200 мг/сут. 8 мл и 4 мл в сут. 2,7 мл и 1,3 мл (разовая доза)	400 мг/сут. 16 мл и 8 мл в сут. 5,3 мл и 2,7 мл (разовая доза)
2 года	12 кг	240 мг/сут. 9,6 мл и 4,8 мл в сут. 3,2 мл и 1,6 мл (разовая доза)	480 мг/сут. 19,2 мл и 9,6 мл в сут. 6,4 мл и 3,2 мл (разовая доза)
5 лет	20 кг	400 мг/сут. 16 мл и 8 мл в сут. 5,3 мл и 2,7 мл (разовая доза)	800 мг/сут. 32 мл и 16 мл в сут. 10,7 мл и 5,3 мл (разовая доза)
7 лет	24 кг	480 мг/сут. 19,2 мл и 9,6 мл в сут. 6,4 мл и 3,2 мл (разовая доза)	960 мг/сут. 38,4 мл и 19,2 мл в сут. 12,8 мл и 6,4 мл (разовая доза)
10 лет	30 кг	600 мг/сут. 24 мл и 12 мл в сут. 8,0 мл и 4,0 мл (разовая доза)	1200 мг/сут. 48 мл и 24 мл в сут. 16 мл и 8 мл (разовая доза)
11 лет	35 кг	700 мг/сут. 28 мл и 14 мл в сут. 9,3 мл и 4,7 мл (разовая доза)	1400 мг/сут. 56 мл и 28 мл в сут. 18,7 мл и 9,3 мл (разовая доза)

Примечание: \* Приведено среднее значение массы тела для соответствующего возраста по данным центильных таблиц

ная суточная доза клавулановой кислоты составляет 15 мг/кг. Однако при расчете максимальной дозы препарата Флемоклав Солютаб и обеспечении максимально приближенного к точному дозированию препарата у ребенка 3 месяцев, 1

года, 2 лет и 7 лет доза клавулановой кислоты составила 15,625 мг/кг/сут., что превышает максимальную разрешенную инструкцией дозу. Кроме того, в инструкции по применению оригинального препарата указано, что клинические

данные по использованию препарата амоксициллин/клавуланат 4:1 в дозах, превышающих 40/10 мг/кг/сут., у детей младше 2 лет отсутствуют [13].

4. При расчете максимальных рекомендуемых суточных доз

Таблица 3. Возможности дозирования препарата Флемоклав Солютаб (максимально приближенный к расчетным значениям режим дозирования при использовании диспергируемых таблеток)

Возраст	Масса тела*	Минимальная суточная доза при расчете на массу тела по амоксициллину	Максимальная суточная доза при расчете на массу тела по амоксициллину	Рекомендуемый инструкцией режим дозирования (по амоксициллину)
3 мес.	6 кг	120 мг/сут. 0,5 таблетки 125 мг 2 раза в сутки (125 мг/сут. или 20,8 мг/кг/сут. по амоксициллину и 5,2 мг/кг/сут. по клавуланату)	360 мг/сут. 1 таблетка 125 мг 3 раза в сут. (375 мг/сут. или 62,5 мг/кг/сут. по амоксициллину и 15,625 мг/кг/сут. по клавуланату)	1 таблетка по 125 мг 2 раза в сут. (250 мг/сут. или 41,7 мг/кг/сут.)
1 год	10 кг	200 мг/сут. 1 таблетка 125 мг 2 раза в сутки (250 мг/сут. или 25 мг/кг/сут. по амоксициллину и 6,25 мг/кг/сут. по клавуланату)	600 мг/сут. 2,5 таблетки 125 мг 2 раза в сут. (625 мг/сут. или 62,5 мг/кг/сут. по амоксициллину и 15,625 мг/кг/сут. по клавуланату)	1 таблетка по 125 мг 2 раза в сут. (250 мг/сут. или 25 мг/кг/сут.)
2 года	12 кг	240 мг/сут. 1 таблетка 125 мг 2 раза в сутки (250 мг/сут. или 20,8 мг/кг/сут. по амоксициллину и 5,2 мг/кг/сут. по клавуланату)	720 мг/сут. 2 таблетки 125 мг 3 раза в день (750 мг/сут. или 62,5 мг/кг/сут. по амоксициллину и 15,625 мг/кг/сут. по клавуланату)	1 таблетка по 125 мг 2 раза в сут. (250 мг/сут. или 20,8 мг/кг/сут.)
5 лет	20 кг	400 мг/сут. 1 таблетка 125 мг 3 раза в сутки (375 мг/сут. или 18,75 мг/кг/сут. по амоксициллину и 4,7 мг/кг/сут. по клавуланату)	1200 мг/сут. 3 таблетки 125 мг 3 раза в сут. (1125 мг/сут. или 56,25 мг/кг/сут. по амоксициллину и 14,1 мг/кг/сут. по клавуланату)	1 таблетка по 125 мг 3 раза в сут. (375 мг/сут. или 18,75 мг/кг/сут.)
7 лет	24 кг	480 мг/сут. 1,5 таблетки 125 мг 3 раза в сутки (562,5 мг/сут. или 23,4 мг/кг/сут. по амоксициллину и 5,9 мг/кг/сут. по клавуланату)	1440 мг/сут. 2 таблетки 250 мг 3 раза в сут. (1500 мг/сут. или 62,5 мг/кг/сут. по амоксициллину и 15,625 мг/кг/сут. по клавуланату)	1 таблетка по 125 мг 3 раза в сут. (375 мг/сут. или 15,6 мг/кг/сут.)
10 лет	30 кг	600 мг/сут. 1 таблетка 250 мг 3 раза в сутки (750 мг/сут. или 25 мг/кг/сут. по амоксициллину и 6,25 мг/кг/сут. по клавуланату)	1800 мг/сут. 2 таблетки 250 мг 3 раза в сут. (1500 мг/сут. или 50 мг/кг/сут. по амоксициллину и 12,5 мг/кг/сут. по клавуланату)	1 таблетка по 250 мг 3 раза в сут. (750 мг/сут. или 25 мг/кг/сут.)
11 лет	35 кг	700 мг/сут. 1 таблетка 250 мг 3 раза в сутки (750 мг/сут. или 21,4 мг/кг/сут. по амоксициллину и 5,4 мг/кг/сут. по клавуланату)	2100 мг/сут. 2 таблетки 250 мг 3 раза в сут. (1500 мг/сут. или 42,9 мг/кг/сут. по амоксициллину и 10,7 мг/кг/сут. по клавуланату)	1 таблетка по 250 мг 3 раза в сут. (750 мг/сут. или 21,4 мг/кг/сут.)

Примечание: \* Приведено среднее значение массы тела для соответствующего возраста по данным центильных таблиц



препарата в 4 из 7 проанализированных случаев оказалось, что ребенок должен будет принять 6 таблеток препарата Флемоклав Солютаб в сутки (дозирование у детей 2 лет, 7 лет, 10 лет и 11 лет), а в одном случае (максимальная рекомендуемая доза у ребенка 5 лет с массой тела 20 кг) разовая доза препарата составляет 3 таблетки (при использовании лекарственной формы 125 мг + 31,25 мг), а суточная – 9 (!) таблеток. При этом использование лекарственной формы 250 мг + 62,5 мг, наиболее удобной для дозирования у данного ребенка, будет считаться off-label, так как она разрешена для использования только у детей старше 7 лет. Такое количество препарата (6–9 таблеток в сутки), несомненно, окажет негативное влияние на приверженность к лечению.

5. Для обеспечения точности дозирования препарата Флемоклав Солютаб в ряде рассмотренных случаев необходимо разделение таблетки. Вопрос о возможности разделения диспергируемой таблетки остается открытым. Несомненно, разделение таблеток традиционно используется в фармацевтической практике для подбора необходимой дозы препарата, если лекарственная форма с требуемой дозой недоступна в виде готовой лекарственной формы, что возможно в ряде обстоятельств, например, при назначении ЛС детям или пожилым людям при отсутствии специально разработанных лекарственных форм с невысокой концентрацией препарата [14]. Американская медицинская ассоциация (American Medical Association – АМА) и Американская ассоциация фармацевтов (American Pharmacists Association) официально выступают противниками разделения таблеток [15]. Эксперты приводят ряд аргументов, основным из которых является невозможность точного дозирования препарата при разделении таблетки. На правильность деления та-

блетки влияют многие факторы, включая ее размеры, форму, характеристики, технику разделения и используемые для этого приспособления, способности и опыт производящего операцию лица [16]. Даже в разделенных фармацевтом таблетках доза может отличаться от идеальной. В одном исследовании было показано, что 5,7% половинок разделенных фармацевтами таблеток отличались от идеальной массы более чем на 15% и только 7 (31,8%) из 22 фрагментов соответствовали стандартам Фармакопеи США. Не удивительно, что еще большие различия наблюдаются, когда пациенты сами делят таблетки [16]. Отсутствие на диспергируемой таблетке препарата Флемоклав Солютаб риски (поперечной бороздки) предполагает невозможность разделения таблетки пополам. Даже при условии, если действующее вещество ЛС равномерно распределено по всему объему таблетки, точно разделить ее на равные части весьма затруднительно [15]. Кроме этого, существует ряд специальных лекарственных форм, таких как таблетки, покрытые оболочкой, кишечнорастворимые формы препаратов, формы с замедленным/контролируемым высвобождением действующего вещества, а также комбинированные препараты, концентрация одного из ингредиентов которых варьируется в зависимости от размера таблетки (например, амоксициллин/клавулат, ирбесартан/гидрохлортиазид, оксикодон/ацетаминофен, эзетимиб/симвастатин и др.). Такие формы вообще нельзя разделять [15]. Теоретически для обеспечения точности дозирования можно предложить родителям ребенка растворить диспергируемую таблетку в 100 мл воды и рассчитать необходимый объем раствора, который будет составлять разовую дозу, но это требует определенных навыков, наличия в доме емкости 100 мл с делениями на 5–10 мл и т.д. Но

и это не столь важно. Основная проблема заключается в том, что при растворении диспергируемой таблетки суспензия будет неоднородной, а концентрация активного вещества на разных «уровнях» суспензии может быть неодинаковой (выше – на дне, где имеется осадок, меньше – в верхней части).

Таким образом, приведенные выше аргументы позволяют сделать вывод о том, что лекарственная форма препарата в виде диспергируемых таблеток является крайне неудобной для дозирования в педиатрической практике и не позволяет обеспечить точное назначение рассчитанных доз препарата ребенку. Использование же специально разработанной для детей лекарственной формы амоксициллина/клавулатата – суспензии препарата Амоксиклав с дозировочной пипеткой – позволяет обеспечить максимальную точность дозирования и в значительной степени облегчает процесс назначения ЛС ребенку.

В заключение следует остановиться на позиции Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), касающейся детских лекарственных форм. Под руководством ВОЗ 6 декабря 2007 г. было объявлено начало проведения глобальной инициативы «Для детей – детские лекарства» [17–19]. Эта инициатива направлена на повышение осведомленности врачей, фармацевтических производителей и общественности о важности применения специальных детских лекарственных форм в педиатрической практике. Представители ВОЗ указывают: «При отсутствии специальных педиатрических лекарственных форм работники здравоохранения и родители нередко используют отдельные части лекарственных форм для взрослых или сами готовят прописанные лекарства, размельчая таблетки или растворяя часть содержимого капсул в воде. Подобная практика является небезопасной, так как процесс приготовления сложен для родителей и лиц, осу-

ществляющих уход за ребенком, а прием таких лекарств может быть затруднительным для ребенка. В результате может иметь место неправильное введение лекарств ребенку – либо в недостаточной, либо в избыточной дозе, что может приводить к неблагоприятным реакциям или к неэффективности лечения». Таким образом, согласно Инициативе ВОЗ создание специальных детских форм ЛС является необходимым условием применения препарата в педиатрии.

**Требования к детской лекарственной форме можно сформулировать следующим образом:**

1. Предпочтительной для применения в педиатрии является жидкая лекарственная форма (суспензия или раствор), обладающая приятным вкусом, что облегчает процесс назначения препарата ребенку.
2. Обязательным является наличие четкой инструкции по дозированию, понятной как для медицинского работника, так и для родителей или лиц, осуществляющих уход за ребенком.
3. На флаконе с порошком препарата должна быть специальная метка, указывающая уровень, до которого необходимо добавлять воду для получения суспензии.
4. Для обеспечения максимальной возможной точности дозирования необходимо наличие специальных дозирующих устройств, поставляемых вместе с препаратом (например, мерных ложек с дополнительными делениями, специальных дозирующих пипеток или шприца).

Таким образом, для обеспечения эффективной и безопасной фармакотерапии в педиатрической практике необходимо объединить усилия регулирующих органов, компаний-производителей лекарственных средств и медицинских работников, направленные на создание и широкое применения специальных детских лекарственных форм. Соблюдение перечисленных выше требований должно быть обязательным условием для продвижения ЛС в педиатрии. ■

#### Список литературы

1. Bailey S., Pandit A., Yin S. et al. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. *Fam. Med.*, 2009, 41 (10), 715–721.
2. Frush K.S., Luo X., Hutchinson P., Higgins J.N. Evaluation of a method to reduce over-the-counter medication dosing error. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004, 158 (7), 620–624.
3. Caldwell N.A., Rackham O. Children's doses should be measurable. *Arch. Dis. Child.*, 2009, 94 (7), 542–545.
4. McMahon S.R., Rimsza M.E., Bay R.C. Parents can dose liquid medication accurately. *Pediatrics*, 1997, 100 (3 Pt. 1), 330–333.
5. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике (методические рекомендации). Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Страчунского. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*, 2007, 9 (3), 200–210.
6. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Доступ 30.07.2012.
7. Наличие лекарств в аптеках Москвы. Available from: <http://www.medlux.ru/>. Доступ 30.07.2012.
8. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Флемоклав Солютаб (Flemoclav Solutab) таблетки диспергируемые 125+31,25 мг, 250+62,5 мг, 500+125 мг, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды.
9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Амоксиклав/Amoksiklav порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125/31,25 мг/5 мл, 250/62,5 мг/5 мл, 400/57 мг/5 мл, Лек Д.Д., Словения.
10. Типовая клинико-фармакологическая статья. Регистр лекарственных средств России. Амоксициллин/клавуланат. Available from: [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3352.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3352.htm). Доступ 05.07.2012.
11. Gyssens I.C. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 17 (1), 9–19.
12. Guillemot D., Carbon C., Balkau B., et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Am. Med. Assoc.*, 1996, 279, 365–370.
13. Summary of Product Characteristics Augmentin, last updated 24/07/2012. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19191/SPC/Augmentin+625mg+Tablets>.
14. Marriott J.L., Nation R.L. Splitting tablets. *Aust. Prescr.*, 2002, 25 (6), 133–135.
15. Tablet splitting: evaluating appropriateness for patients. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 2004, 44 (3), 324–325.
16. The usefulness of splitting tablets as a cost-saving strategy is limited. *Drugs Ther. Perspectives*, 2003, 19 (7), 21–23.
17. Резолюция: «Прогресс в рациональном использовании лекарственных средств». Available from: [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_R16-ru.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R16-ru.pdf).
18. Резолюция: «Лучшие лекарственные средства для детей». Available from: [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_R20-ru.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R20-ru.pdf).
19. Rodriguez W., Selen A., Avant D., et al. Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned. *Pediatrics*, 2008, 121 (3), 530–539.

*Впервые опубликовано в журнале «Клиническая фармакология и терапия», 21 (5), 2012 г., стр. 11–16.*

# Современные проблемы диагностики аутизма\*



Иовчук Н.М.<sup>1</sup>, Северный А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

<sup>2</sup> Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук, г. Москва

После краткого анализа истории развития проблемы аутизма в отечественной и зарубежной литературе авторами уточняется само понятие аутизма как одной из форм личностной патологии. Основную роль в росте числа детей с диагнозом ранний детский аутизм, с точки зрения авторов, играет его гипердиагностика. Этот диагноз часто ошибочно устанавливают детям с задержками развития и аутистически подобным поведением при ранних резидуально-органических поражениях ЦНС, при затяжных невротических, циклотимных и циклотимоподобных депрессиях, возникших в младенческом и младшем дошкольном возрасте, и, конечно, при ранней манифестации шизофрении. Ошибки диагностики небезобидны не только потому, что они грубо искажают статистику и порождают хаос в научных исследованиях, но и прежде всего потому, что они сказываются на тактике лечения, коррекции, определении прогноза обучения, профессиональной ориентации, качества жизни. В статье приводятся основные дифференциально-диагностические признаки, позволяющие отграничить аутизм от клинически сходных состояний.

При консультировании детей от 2 до 18 лет постоянно приходится сталкиваться с ошибками диагностики, прежде всего это касается раннего детского аутизма (РДА). Нозологический диагноз – это лишь слово, только формальный ярлык, из которого, однако, вытекает множество важнейших для развития ребенка и его адаптации в будущем проблем: медикаментозная терапия, организация адекватной коррекционной помощи, форма и место обучения, профессиональная ориентация, возможность службы в армии, целесообразность оформления инвалидности и т.д. Ошибки диагностики небезобидны и в том, что они грубо искажают статистику, а также порождают хаос в научных исследованиях при неадекватной дифференциации групп больных.

Проблема аутизма в детском возрасте привлекает внимание отечественных психиатров и психологов на протяжении многих

десятилетий, начиная с середины прошлого столетия [5, 6, 10, 11 и др.]. После основополагающих работ L. Kanner [14] и Н. Asperger [12] лавинообразно хлынули публикации о раннем детском аутизме [2, 4, 7 и др.]. При этом многочисленные исследования не ознаменовались существенным прогрессом в понимании проблемы аутизма [15]. В работах многих детских психиатров зазвучала явная неудовлетворенность расширительной диагностикой аутизма у детей, который «угрожал стать «большим котлом» детской психиатрии» [7]. Тем не менее, вновь, после длительного периода сдержанного отношения к этой проблеме, возник «аутистический бум», проявившийся огромным ростом статистических данных о распространенности диагноза РДА по всему миру. Если в 1940-е гг. РДА выявлялся в 4–5 случаях на 10 000 детей, то теперь эти показатели увеличились в 6–10 раз – до 30–40 случаев на 10 000 детского население.

Такой рост диагностики детского аутизма пытаются объяснить разными причинами: повышением доступности детской психиатрической помощи, улучшением диагностики, изменением аутоиммунных процессов, возможно, связанным с массивной вакцинацией детей первых лет жизни [9].

Все эти вопросы могут быть решены только путем сравнительных международных междисциплинарных исследований при выработке единых критериев диагностики. С нашей точки зрения, основную роль в росте числа детей с диагнозом РДА играет его гипердиагностика: диагноз РДА часто ошибочно устанавливают детям с задержками развития и аутистически подобным поведением при ранних резидуально-органических поражениях ЦНС, при затяжных невротических, циклотимных и циклотимоподобных депрессиях, возникших в младенческом и младшем дошкольном возрастах, и, конечно, при ран-

\* Статья публикуется в авторской редакции.



ней манифестации шизофрении. Диагноз РДА в последнем случае является или «реабилитационным» (т.е. декларируется психиатром для облегчения адаптации ребенка), или ошибочным, или результатом небрежности врача, подверженно-го «диагностической моде». Этому способствует и некритичное обращение к МКБ-10, где кардинальными признаками детского аутизма (F84.0) называются нарушения социального взаимодействия и качественные нарушения общения, что, по сути, применимо и к так называемому «органическому аутизму», и к постпроцессуальным личностным расстройствам после перенесенного раннего детского эндогенного приступа, и к клиническим проявлениям риска заболеваний шизофренического спектра в виде шизотипического диатеза [1, 8], и к другим состояниям. Еще большие понятийные и диагностические проблемы в вопросе об аутизме у детей породило введение понятий «расстройства аутистического спектра», «процессуальный аутизм», «атипичный аутизм», под которые подпадает практически вся не явно органическая и не явно невротическая психическая патология в детском возрасте, проявляющаяся в том числе нарушениями взаимодействия ребенка с окружающими.

Прежде чем перейти к частным аспектам проблемы, важно уточнить сущность аутизма как одной из форм личностной патологии. С нашей точки зрения, аутизм как феномен не имеет прямого отношения к функции общения, а характеризует особый склад личности, основной характеристикой которого является интроверсия, т.е. преобладание внутреннего мира, фиксации на внутренних переживаниях, внутренних ценностей над внешними, погруженность в свой внутренний мир в ущерб отражению явлений окружающей жизни. Именно об этом в свое время писал, как бы предвидя возможные искажения в понимании аутизма, автор этого понятия E. Bleuler: «В довольно большой части аутизм покрыва-

ется понятием К. Юнга «интроверсия»; это понятие обозначает обращение внутрь либидо, которое в нормальных случаях должно искать объекты в реальном мире» [3]. Такого рода личностная структура предполагает, естественно, и ограничения, вплоть до полного избегания, общения с окружающими, но последнее свойство не является абсолютно обязательным для аутиста, более того, он может быть внешне даже излишне контактным без учета ситуации и содержания общения («аутизм наизнанку», «регрессивная синтонность»).

Очевидно, в повседневной клинической практике происходит смешение и совмещение различных по сути понятий аутизма, а именно: аутизма как феномена, описанного E. Bleuler, в основе которого лежит интроверсия, по К. Юнгу [13], аутизма как врожденного личностного расстройства с очерченным симптомокомплексом в рамках первичного развития личности, по Л. Каннер и Аспергеру, аутизма как симптомокомплекса в рамках различных психопатологических процессов, имеющих самостоятельное нозологическое обозначение. В частности, в последнее время очень часто приходится слышать в докладах и на защитах диссертаций и видеть на страницах научных книг упоминание об аутизме как о болезни. Если с этим согласиться, то сразу придется закрыть вопрос о разграничении двух нозологических единиц и объединить их в одну нозологию – шизофрению.

Для того чтобы избежать подобного, необходимо, как нам представляется, принять в качестве непреложного утверждения, что невозможна диагностика проявлений аутизма ни как самостоятельной нозологии, ни как симптомокомплекса в рамках какой бы то ни было нозологической единицы без верифицированных проявлений интроверсии, по К. Юнгу.

В современных работах больше внимания уделяется аутизму Каннера, т.е. тяжелым формам РДА с грубым нарушением развития дисгармоничного или олигофренопо-

добного типа. При этом почти не встречается исследований более мягкой формы РДА – синдрома Аспергера. Впрочем, и Л. Каннер [14], и Аспергер [12] описывали весьма похожие клинические состояния, но сейчас считается общепринятым относить к синдрому Каннера более тяжелые, а к синдрому Аспергера – более мягкие формы аутизма без явной интеллектуальной недостаточности. Аутизм Аспергера принято идентифицировать с шизоидной психопатией (или «расстройством личности», по МКБ-10). Если аутизм Каннера следует дифференцировать с тяжелыми (прогредиентными) формами ранней детской шизофрении, то проявления аутизма Аспергера во многом клинически сходны с постпроцессуальным дефектом при легких (малопроедентных) формах рано начавшейся шизофрении.

Таким образом, с нашей точки зрения, которой мы и придерживаемся в дифференциальной диагностике, РДА – это врожденная особенность характера, пожизненное расстройство, для максимальной коррекции требующее многолетних усилий разнопрофильных специалистов. Под диагнозом РДА, известным и родителям, и специалистам немедицинского профиля, во многих случаях скрывается ранняя детская шизофрения.

Ранняя детская шизофрения – процессуальное заболевание, неминуемо приводящее к более или менее тяжелому нарушению развития и оставляющее более или менее выраженный резидуальный след на всей психической структуре личности. Действительно, и при РДА, и при ранней детской шизофрении отмечаются одни и те же расстройства: наряду с выраженной интровертированностью наблюдаются аффективные расстройства, сверхценные увлечения, необычные влечения и страхи, патологические фантазии, а главное – кататонические и регрессивные расстройства. Дифференциальная диагностика практически невозможна, если четко не обозначить сущность каждого из этих патологических состояний.

Рано начавшаяся шизофрения, как и всякая другая шизофрения, развиваясь по своим эндогенным законам, имеет начало и стадии прогрессивного (т.е. прогрессирующего) течения и регрессивного (т.е. ослабевающего) течения, иногда с полным исчезновением продуктивной симптоматики. Таким образом, для установления диагноза шизофрении важно найти начало болезни, психоз с особой симптоматикой, который возникает после более или менее продолжительного периода нормального развития ребенка, не вызывающего никаких опасений у родителей ребенка.

Между тем, далеко не во всех случаях представляется возможным выявление раннего шизофренического приступа. Нарушение развития, нередко трактуемое как результат раннего резидуально-органического поражения ЦНС или соматического неблагополучия, в этих случаях отмечается по существу с рождения ребенка, т.е. в данном случае речь идет о врожденных формах шизофрении, описанных, как и внутриутробные приступы-шубы во многих работах детских психиатров. Очевидно, что здесь дифференциальная диагностика чрезвычайно затруднена и должна быть основана преимущественно на особенностях динамики психопатологической симптоматики. Главным диагностическим критерием при невозможности выявить начало заболевания, является признак развития с углублением и сменой симптоматики, а также нарастанием изменений личности. При раннем детском аутизме, в отличие от ранней детской шизофрении, клиническая картина оказывается более однообразной и стабильной, ограничиваясь многие годы одними и теми же расстройствами и не усложняясь за счет присоединения симптомов другого регистра.

Разграничение раннего детского аутизма и ранней детской шизофрении не столько имеет академический интерес, сколько играет принципиальную роль в отноше-

нии терапевтической позиции врача-психиатра. Если ранняя детская шизофрения – болезнь, то ее, как и всякую другую болезнь, надо лечить и лечить своевременно. Наш многолетний клинический опыт показывает, что правильное лечение больных шизофренией детей не только ослабляет симптоматику и создает условия для коррекционной помощи и улучшения адаптации больного ребенка, но и снижает выраженность процессуального личностного дефекта. Имея документальное подтверждение РДА, родители больного шизофренией, активно поддерживаемые специалистами немедицинского профиля, часто отказываются от лечения ребенка, блуждая в поисках других методов терапии (диет, ноотропов, биодобавок и т.п.). Наконец, они все же просят начать лечение, но иногда бывает уже поздно, когда период активного течения болезни окончен и остается только специфический личностный дефект.

Еще более болезненным является официальное установление диагноза умственной отсталости у ребенка, больного шизофренией. Кажется, какая разница, если у ребенка все равно олигофреноподобный дефект и он представляется необучаемым. Во-первых, надо быть честным во всем, касающемся ребенка и его родителей, и лечить ребенка в соответствии с его расстройствами. Во-вторых, немало случаев, когда после окончания активного периода болезни (продолжительного психоза) ребенок оказывается способным к обучению и серьезно морально страдает из-за того, что перед ним открыта только вспомогательная школа, и тем более, если он признан необучаемым.

Следующим моментом, также имеющим прямое отношение к РДА и ранней детской шизофрении, является их ошибочная диагностика как задержки развития вследствие раннего резидуально-органического поражения. И шизофрения, и РДА могут возникнуть не только у детей с ранней резидуально-органической церебральной недостаточностью, но и у детей с

хромосомными заболеваниями, и у детей с тяжелыми эндокринными заболеваниями, и у детей с ДЦП. Одно другому не мешает, но зато очень мешает адекватной диагностике. Ребенок имеет все признаки раннего органического поражения ЦНС, что подтверждается и неврологическим, и параклиническими обследованиями, и наличием церебрального синдрома или энцефалопатии. Но грубо диспропорциональное развитие, вычурные стереотипии, нелепые страхи, архаичные симптомы, регресс поведения и навыков совсем не укладываются в клинику собственно органического поражения ЦНС. Между тем, ребенок по назначению сначала невролога, а затем и психиатра получает лечение ноотропами, ангиопротекторами, витаминами, аминокислотами, мочегонными средствами. И это правильно, но при своевременной диагностике эндогенного заболевания или РДА на фоне очевидной резидуально-органической недостаточности в лечении ребенка невозможно обойтись без специфической психотропной терапии. Кроме того, многие препараты, которые назначаются для активизации развития (например, ноотропы со стимулирующим действием), приводят к усилению или возникновению возбуждения. Родители, полностью доверяющие врачу, мужественно соблюдают его рекомендации, и только ретроспективно удается выяснить, что обострение основного заболевания было спровоцировано именно такими ноотропами.

В последние годы, однако, все чаще и чаще отмечается и противоположная тенденция, когда задержки развития в связи с ранней резидуально-органической церебральной недостаточностью ошибочно расцениваются как РДА. Здесь видимость дефицита общения возникает в силу выраженной задержки интеллектуального развития, отсутствия или недоразвития речи, психоорганического синдрома с чрезмерной утомляемостью, истощаемостью, робостью и «бестолковостью». Такие дети



либо вялы, безынициативны, требуют стимуляции, либо, что бывает значительно чаще, двигательны расторможены, не способны к целенаправленной деятельности, не концентрируют внимания даже в простой игре и взаимодействии с другими детьми. В отличие от истинных аутистов, у таких детей сохранным остается эмоциональное ядро личности: они искренне любят родителей, ласковы, стремятся к тактильному контакту, сохраняют возможность сопереживания, порой тяжело переживают неудачные попытки общения со сверстниками. Они стремятся познакомиться и поиграть с другими детьми, но из-за непонимания условий игры, невозможности полноценного речевого контакта, хаотичной двигательной активности, недержания аффекта не принимаются ими или подвергаются откровенным издевательствам. Между тем, главным в дифференциальной диагностике остается все же отсутствие специ-

фических продуктивных симптомов аутизма и прежде всего – нелепых, вычурных кататонических расстройств.

Наконец, с проявлениями РДА внешне сходна клиническая картина ранних (наступающих в младенческом или младшем дошкольном возрасте) затяжных депрессивных состояний – невротических (обусловленных материнской депривацией, хронической психогенной травматизацией) или эндогенных (в основном, в рамках циклотимоподобной шизофрении и, реже, циклотимии). В этих случаях отгороженность, «депрессивный аутизм», приостановка развития или осязаемый регресс поведения и навыков, отсутствие естественного возрастного усложнения игры или даже ее полное отсутствие нередко диагностируются как ранний детский аутизм. Не только отсутствие антидепрессивной терапии, но и активное стимулирующее лечение и избыточно интенсивная коррек-

ционная работа с таким ребенком нередко ведут к углублению и затягиванию депрессивного состояния. В дифференциальной диагностике в этих случаях необходимо учитывать свойственный детской депрессии «пульсирующий» характер психических расстройств с чередованием «светлых» периодов с ухудшением состояния, выраженность эмоциональных проявлений, плаксивость, отдельные высказывания (конечно, при наличии речи) депрессивного содержания (идей заброшенности, ревности, неуверенности в материнской любви и, значительно реже, собственной неполноценности). Кроме того, важным для окончательной диагностики является обязательный выход из болезненного состояния с минимальным эмоциональным изъясном и постепенным восполнением той задержки развития, которая возникла во время депрессивного состояния. ■

#### Список литературы

1. Ануфриев А.К., Козловская Г.В. Изучение шизотипического дизонтогенеза у детей раннего возраста группы высокого риска по эндогенным психозам // XI съезд невропатологов, психиатров и нейрохирургов Латвийской ССР. В т. Т. 1. Рига, 1985. С. 224–227.
2. Башина В.М. О синдроме раннего детского аутизма Каннера // Журнал невропатологии и психиатрии. 1974. Вып. 10. С. 1538–1542.
3. Блейлер Э. Аутистическое мышление / Пер. с нем. и предисл. Я.М. Когана. Одесса: Полиграф, 1927. 81 с.
4. Вроно М.Ш. Шизофрения у детей и подростков (особенности клиники и течения). М.: Медицина, 1971. 128 с.
5. Гиляровский В.А. Профилактика нервных и психических болезней детского возраста // Профилактика нервных и психических заболеваний / М.: 1928. 197 с.
6. Гуревич М.О. Психопатология детского возраста. М.: Госиздат, 1932. 231 с.
7. Каган В.Е. Аутизм у детей. Л.: Медицина, 1981. 190 с.
8. Козловская Г.В. Психические нарушения у детей раннего возраста (клиника, эпидемиология и вопросы реабилитации): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995. 48 с.
9. Козловская Г.В., Иванов М.В., Калинина М.А. и др. Актуальные проблемы психического здоровья детей раннего возраста // Материалы V Международного Конгресса «Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально-психологического здоровья» / Под ред. А.А. Северного, Ю.С. Шевченко. Москва, 24–27 сентября 2013 г. М.: ООО ONEBOOK.RU, 2013. С. 3–4.
10. Озерцкий Н.И. Психопатология детского возраста. Л.: Учпедгиз. Ленингр. отд-ние, 1938. 328 с.
11. Сухарева Г.Е. Шизоидные психопатии в детском возрасте [Schizoid psychopathy in childhood] // Вопросы педологии и детской психоневрологии. 1925. Вып. 2. С. 157–187.
12. Asperger H. Die «Autistischen Psychopathen» im Kindesalter. Archiv fur Psychiatrie und Nerven Krankheiten. 1944. 117. P. 76–136.
13. Jung C.G. Über die zwei Arten des Denkens // Wandlungen und Symbole der Libido. Jahrbuch fur psychoanalit und psychopathol. Forschungen, III. 1911. P. 124.
14. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact // Nerv. Child. 1943. №2–3. P. 217–250.
15. Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics in early infantile autism // Am. J. Orthopsychiatry. 1949. №19 (3). P. 416–426.

Впервые опубликовано в электронном журнале «Психологическая наука и образование psyedu.ru», №5, 2013 г., стр. 91–96.



# СКАЖИТЕ НАСМОРКУ СПОКОЙНОЙ НОЧИ!



PK-ЛС-5№019813 от 12.04.2013 до 12.04.2018 г.

- Дозированные капли для младенцев
- Без консервантов
- Длительного действия (до 12 часов)

**Показания к применению:** острые респираторные заболевания с явлениями ринита (насморк); аллергический ринит; вазомоторный ринит; улучшение дренажа секрета при воспалении придаточных пазух полости носа (синусите); евстахиит, ассоциированный ринитом; **Способ применения и дозы.** Називин® Сенситив 0,01% капли для носа применяются у младенцев в возрасте до 4 недель по 1 капле в каждый носовой ход 2-3 раза в день. С 5-ой недели жизни и до 1 года – по 1-2 капли в каждый носовой ход 2-3 раза в день. Перед применением флакон следует перевернуть. Препарат следует закапывать, запрокинув голову ребенка. Капли назальные, содержащие оксиметазолин, нельзя применять дольше 5-7 дней, если не будет назначено иначе лечащим врачом. Любому повторному курсу применения препарата должен предшествовать период без лечения, составляющий несколько дней. **Побочные действия:** жжение или сухость слизистой оболочки полости носа; чихание, особенно у чувствительных пациентов; головная боль; бессонница; усталость (утомляемость); чувство тревоги, раздражительность, нарушение сна, аллергические реакции различной степени тяжести. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к оксиметазолину или к

любому вспомогательному веществу; атрофический ринит. **Особые указания:** следует избегать длительного использования и передозировки препарата. **Беременность и лактация.** При применении в период беременности или грудного вскармливания не следует превышать рекомендуемую дозировку. **Форма выпуска и упаковка:** по 5 мл препарата помещают во флаконы из полиэтилена, снабженные дозирующими устройствами и защитной крышкой из полиэтилена. **Срок хранения:** 3 года. Период применения после первого вскрытия 12 месяцев. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Производитель.** Урсафарм Арцнайmittel ГмБХ, Германия. **Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения** Мерк Зельбстмедикацион ГмБХ, Германия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

«Takeda Osteuropa Holding GmbH»,  
г. Алматы, ул. Шашкина, 44  
Тел. +7 (727) 2444004, Факс +7 (727) 2444005,  
E-mail: DSO-KZ@takeda.com, www.takeda.kz



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ!

## Детские простудные заболевания бактериального и вирусного происхождения – фактор риска развития ишемического инсульта

Ишемический инсульт в детском возрасте является чрезвычайно редким заболеванием, причины которого не всегда ясны из-за отсутствия обычных факторов риска. По этой причине идентификация ранее неизвестного фактора риска развития инсульта в детском возрасте представляет несомненную практическую ценность.

Ученые из США, которым удалось обнаружить связь между гриппом/простудными заболеваниями в детском возрасте и риском развития инсульта, отмечают, что снизить опасность развития инсульта можно с помощью вакцинации от простудных инфекций и, разумеется, в первую очередь от гриппа.

Исследователи из университета Лойолы в Чикаго (Loyola University Chicago) изучали данные историй болезни 354 детей в возрасте младше 18 лет, которые были госпитализированы в неврологические отделения разных клиник США с диагнозом «ишемический инсульт».

В качестве контроля использовалась группа детей приблизительно того же возраста численностью 355 человек, у которых инсульта не было.

Анализ данных показал, что в анамнезе 18% больных, перенесших инсульт, имелось простудное заболевание, которое развилось в течение недели, предшествовавшей инсульту.

С другой стороны простуда и грипп в течение недели, предшествовавшей опросу, были диагностированы только у 3% детей из контрольной группы.

Ученые отмечают, что риск развития инсульта повышался только в том случае, если простудная инфекция наблюдалась у детей в течение недели перед развитием инсульта – более ранние простуды/грипп влияли на риск развития этого тяжелого неврологического заболевания не оказывали.

Было также установлено, что среди детей, перенесших инсульт, неполная вакцинация (или вообще отсутствие прививок) наблюдалась у 8% участников исследования, в то время как в контрольной группе этот показатель не превышал 1%.



## У детей с ожирением наблюдаются признаки заболеваний сердца

У детей, страдающих ожирением, признаки сердечно-сосудистых заболеваний развиваются уже в восемь лет. Это выяснила команда ученых под руководством Линьян Джинг (Linyuan Jing).

Известно, что у тучных детей чаще наблюдается повышенное давление и увеличение концентрации холестерина в крови. Чрезмерный набор веса также приводит к возрастанию риска развития диабета 2 типа.

Авторы проанализировали здоровье 40 детей. Двадцать из них страдали ожирением, а вес других двадцати был в норме. Каждый из детей прошел процедуру магнитно-резонансной томографии сердца. Оказалось, что у детей с лишним весом масса мышц левого желудочка сердца на 27% превышала норму, а сами мышцы были толще на 12%. Утолщение стенок сердечной мышцы наблюдалось у 40% детей. Все это – признаки, указывающие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Среди участников, страдающих ожирением, семеро были подростками, однако в исследовании принимали участие и восьмилетние дети, у которых также были выявлены признаки заболеваний сердца. Данные свидетельствуют о том, что нарушения начинают формироваться довольно рано, именно поэтому родители должны уделять внимание рациону детей и следить за их весом.

*Источник:  
Obese 8-year-olds found with signs of heart disease  
Jing and colleagues took MRI scans of 20 overweight children and compared the function and dimensions of their hearts with 20 children within the normal weight range.  
Medical NewsToday*





## Хромосомный микроматричный анализ проводится впервые в Казахстане и только в Центре молекулярной медицины

Хромосомный микроматричный анализ (Microarray test) позволяет исследовать структуру всего генома с высоким разрешением в одном исследовании – 245 цитогенетически-значимых синдромных регионов (все хромосомы человека, все микроделеционные и микродупликационные синдромы, сложные хромосомные перестройки) и более 980 функционально-значимых генов.

### Показания к проведению:

- Задержка психомоторного развития или умственная отсталость.
- Расстройства аутистического спектра.
- Эпилепсия.
- Нарушение поведения.
- Дифференциальная диагностика микроделеционных синдромов.
- Врожденные пороки развития.

Данный тест проводится в Центре молекулярной медицины, мы находимся по адресу: г. Алматы, ул. Айтиева, 130



Контактные телефоны:

+77273494349; +77016614003; +77273269726; +77016614002

[www.cmm.kz](http://www.cmm.kz)

[facebook.com/almatycmm](https://facebook.com/almatycmm) [instagram.com/cmm\\_almaty](https://instagram.com/cmm_almaty)



**Асменол**  
монтелукаст

**СВОБОДА**

**ВДОХНОВЕНИЯ!**



**Торговое название:** Асменол

**МНН:** Монтелукаст

**Лекарственная форма:** Таблетки жевательные 4 мг, 5 мг;  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг

**Показания к применению:**

- профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет - для дозировок 4 мг и 5 мг, с 15 лет - для дозировки 10 мг, включая предупреждение дневных и ночных симптомов, предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой
- профилактика и лечение персистирующей астмы легкой и средней тяжести в качестве дополнительной терапии, при лечении ингаляционными кортикостероидами, короткодействующими  $\beta$ -агонистами
- как альтернатива низко дозированным ингаляционным кортикостероидам при легкой персистирующей астме, у которых в анамнезе нет недавно перенесенных серьезных приступов астмы, а также при лечении пациентов, которые не могут применять ингаляционные кортикоиды
- купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов и круглогодичных аллергических ринитов - для дозировки 10 мг

**Способ применения и дозы:** Для лечения бронхиальной астмы Асменол следует принимать вечером. Внутрь 1 раз в сутки, ежедневно вечером за 1 час до или через 2 часа после еды. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку Асменолом 10 мг один раз в сутки вечером. Для детей в возрасте 2 - 5 лет - жевательные таблетки в дозе 4 мг. Для детей в возрасте 6 - 14 лет - жевательные таблетки в дозе 5 мг. Для детей старше 15 лет и взрослых - таблетки в дозе 10 мг. Необходимости коррекции дозы в этих возрастных группах нет. Общие рекомендации: терапевтическое действие Асменолом на показатели, отражающие течение бронхиальной астмы, развивается в течение первого дня. Пациентам следует продолжать принимать Асменол, как при улучшении течения заболевания, так и во время периода ухудшения. Пациентам пожилого возраста, а также пациентам с нарушением функции печени легкой и умеренной степени или с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Когда лечение Асменолом сочетается с терапией ингаляционными кортикостероидами, не следует резко отменять монтелукаст.

**Побочные действия:** Часто: головная боль, боль в животе, жажда. Редко: повышенная склонность к кровотечениям, реакции гиперчувствительности, нарушения сна, психомоторная гиперактивность, депрессия, бессонница, головокружения, сонливость, парестезии/гипестезии, судороги, сердцебиение, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота, повышение уровней сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), холестатический гепатит, артралгия, миалгия, астения, утомляемость.

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- детский возраст до 2 лет - для дозировок 4 мг и 5 мг, до 15 лет - для дозировки 10 мг
- беременность и период лактации

**Лекарственные взаимодействия:** Поскольку монтелукаст метаболизируется при помощи CYP A4, следует соблюдать осторожность, особенно у детей, когда Асменол применяется совместно с индукторами CYP 3A4, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин. Лечение бронходилататорами: Асменол можно добавить к лечению пациентов, у которых бронхиальная астма не контролируется применением одних бронходилататоров. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) на фоне терапии Асменолом, дозу бронходилататоров можно постепенно снижать. Ингаляционные глюкокортикостероиды: лечение Асменолом обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, получающим лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. При достижении стабилизации состояния пациента возможно снижение дозы глюкокортикостероидов. Дозу глюкокортикостероидов нужно снижать постепенно, под наблюдением врача. У некоторых пациентов прием ингаляционных глюкокортикостероидов может быть полностью отменен. Не рекомендуется резкая замена терапии ингаляционными глюкокортикостероидами назначением Асменолом.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту

**Производитель:** Фармацевтический завод «Польфарма» АО ул. Пельплинска 19, 83-200 Старогард Гданьский, Польша

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

АО «ХиФарма», г. Шымкент, РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН,

ул. Рахидова, б/н, т/ф: 560882

Номер телефона: 7252 (561342)

Номер факса: 7252 (561342)

Адрес электронной почты: standart@santo.kz

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата!

**SANTO**  
МОНТЕЛУКАСТ



PH-SC-140018009 от 27.06.1012; от 27.06.1012; от 27.06.1012;  
PH-SC-140018001 от 27.06.1012; от 27.06.1012;  
PH-SC-140018001 от 27.06.1012; от 27.06.1012;